

BEWERTUNG DER PERCUTANEN RADIOTHERAPIE
DES PROSTATAKARZINOMS UNTER
EINBEZIEHUNG DER REGIONALEN
LYMPHKNOTEN

LUCIE HANS

1985

*Less
Minda*



Aus der Radiologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. med. J. Lissner

Bewertung der percutanen Radiotherapie
des Prostatakarzinoms unter Einbeziehung
der regionalen Lymphknoten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Lucie H a n s

aus

B r e s l a u

Jahr

1 9 8 5

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. Rohloff

Mitberichterstatter: Professor Dr. J. Lissner

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	6
1. Inzidenz des Prostatakarzinoms	6
2. Entwicklung der wichtigsten Therapieformen seit Beginn dieses Jahrhunderts	7
II. Allgemeine Grundlagen	9
1. Problemstellung dieser Studie	9
2. a) Patientengut	9
b) Vorbehandlungen	11
c) Nachuntersuchungen	11
3. a) Stadieneinteilung	12
b) Statistische Auswertungsmethoden	14
c) Bestrahlungsmethoden	15
III. Ergebnisse	19
A. 1. Berechnung der allgemeinen Überlebens- und/oder Rezidivfreiheitsraten nach der Aktuarsmethode in bezug auf	
a) das Tumorstadium	19
b) den Lymphknotenbefund	22
c) das Tumorstadium in Verbindung mit dem Lymphknotenbefund	24
d) den Malignitätsgrad	28
e) das Tumorstadium in Verbindung mit dem Malignitätsgrad	30
2. Absolute Überlebens- und Rezidivfrei- heitsrate genau 60 Monate nach Therapiebeginn	33

	Seite
3. a) Absolute Rezidivrate in Abhängigkeit von verschiedenen Beobachtungszeiträumen	35
b) Mittlerer Progressionsbeginn bei Rezidivfällen	37
c) Art der Tumorprogression	39
d) Beziehung zwischen absoluter Rezidivrate und Strahlendosis	39
4. a) Beziehung zwischen Tumorstadium und Lymphknotenbefall	41
b) Beziehung zwischen Tumorstadium, Lymphknotenbefall und Malignitätsgrad	42
5. Einflüsse vorangegangener Eingriffe auf den Erkrankungsverlauf durch	
a) transurethrale Resektion bzw. Stanzbiopsie	43
b) hormonelle Therapie	44
c) Lymphadenektomie	47
6. Beziehung zwischen Rezidivhäufigkeit und	
a) erhöhten Phosphatasenwerten vor bzw. nach Strahlentherapie	48
b) Kontrollbiopsieergebnissen	50
B. Radiogene Komplikationen	55
1. Gradeinteilung zur Beurteilung des Schweregrades von Komplikationen	55
2. a) Art und Häufigkeit akuter Komplikationen	56
b) Art und Häufigkeit chronischer Komplikationen	57
c) Zusammenfassung akuter und chronischer Komplikationen	59

	Seite
3. Abhängigkeit chronischer Komplikationen	
a) von der Höhe der Bestrahlungsdosis	60
b) von der Bestrahlungsmethode	63
c) Komplikationsbeginn	64
4. Mögliche prädisponierende Faktoren für das Auftreten von	
a) Urethrastrikturen	65
b) hämorrhagischen Cystitiden	66
c) Grad III und Grad IV-Komplikationen	66
IV. Diskussionsbeiträge	68
1. Bestrahlungsvolumen:	
Prostata bzw. Prostata plus Beckenlymph-	
knoten	
a) Allgemeine Überlebens- und Rezidivfrei-	68
heitsraten in bezug auf das jeweilige	
Bestrahlungsvolumen	
b) Absolute Überlebens- bzw. Rezidivfrei-	71
heitsraten genau 60 Monate nach Therapie-	
beginn in bezug auf das jeweilige	
Bestrahlungsvolumen	
c) Morbiditätsrate in bezug auf das je-	74
weilige Bestrahlungsvolumen	
2. Prognostischer Wert	
a) erhöhter Phosphatasenwerte	75
b) positiver Lymphographiebefunde	77
c) von Kontrollbiopsieergebnissen	80
V. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	84
VI. Literaturverzeichnis	88
Lebenslauf	94

I. Einleitung

I. 1. Inzidenz des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom gewinnt durch die Verschiebung des Altersaufbaus unserer Bevölkerung zunehmend an Bedeutung, da seine Inzidenz mit steigendem Lebensalter rasch zunimmt. Es ist bei Männern über 50 Jahre der häufigste Krebs.

Es ist seit langem bekannt, daß die Inzidenz von Mikrokarzinomen, die bei Autopsien erstmals entdeckt werden, sogenannte "latente" Karzinome, bei weitem die Anzahl klinisch erkannter Prostatakarzinome übersteigt. So fand man bei Autopsien bei den über 75 Jahre alten Männern in über 50 % der Fälle "latente" Karzinome (Dhom: 1976), die zu Lebzeiten nicht in Erscheinung traten. Daneben findet man aber auch eine hohe Inzidenzrate von sogenannten "Inzidental-Karzinomen", die bei operativen Eingriffen wegen eines gutartigen Prostataadenoms zufällig entdeckt werden (Franke: 1976). Berücksichtigt man alle Karzinomfälle so berichtet Klosterhalfen (1977) von einer Inzidenzrate von 7 % bei 50 - 60 jährigen Patienten, 12 % bei 60 - 70 jährigen und 46 % bei 70 - 80 jährigen. Man kann nach Sack (1976) annehmen, daß jeder 100. Mann an einem Prostatakarzinom verstirbt, während nach Rothauge (1972) jedoch jeder 4. Mann über 50 Jahre ein Prostatakarzinom mit sich trägt. Somit sterben mehr Männer mit einem Karzinom als an einem Karzinom.

Es ist daher nicht verwunderlich, daß Therapieerfolge oftmals nicht als Resultat einer jeweiligen Therapie angesehen werden, sondern als Resultat einer Patienten-selektion mit günstigeren Ausgangsbedingungen. Da jedoch andererseits über das biologische Verhalten eines klinisch

erkannten Prostatakarzinoms keine sicheren Voraussagen gemacht werden können, stand und steht die Suche nach geeigneten Therapieverfahren stets im Mittelpunkt des Interesses.

I. 2. Entwicklung der wichtigsten Therapieformen seit Beginn dieses Jahrhunderts

Der erste bedeutende therapeutische Eingriff war die Einführung der radikalen Prostatektomie durch Young (1905). Diese Methode, die vor allem durch Jewett populär gemacht wurde, stellt heute eine effektive Therapie für eine kleine selektive Patientengruppe dar. Dieser radikalen Therapie sind nämlich nicht nur aus geriatrischen Umständen Grenzen gesetzt, sondern sie ist nach Jewett (1980) nur bei ca. 10 % aller Patienten anwendbar.

Die in den frühen zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts durchgeführten intracavitären und interstitiellen Radiumtherapien durch Pasteau (1911), Young (1917), Barringer (1924) und Deming (1922) fanden dagegen nur geringe Popularität, ebenso die perkutane Strahlentherapie mit konventionellen Behandlungsgeräten von der Widmann (1934) berichtete.

Als Huggins und Hodges (1941) über die Hormonabhängigkeit des Prostatakarzinoms berichteten, schien eine entscheidende therapeutische Wende in der Behandlung dieser malignen Erkrankung gekommen zu sein. Fast über zwei Jahrzehnte traten andere Verfahren in den Hintergrund. Als sich dann in den fünfziger Jahren die zeitbegrenzte Wirkung der Hormontherapie herausstellte, wurde das Interesse für die Bestrahlungstherapie wieder entdeckt. Dies resultierte in der Entwicklung neuer Megavolt-Geräte, die es ermöglichten, den Tumor mit kanzeriziden Dosen zu bestrahlen, ohne

gleichzeitig unzumutbare Nebenwirkungen an Haut und Nachbarorganen zu verursachen. Nachdem seit den siebziger Jahren vor allem Bagshaw (1965, 1975, 1978, 1979) und Ray (1973) in ihren groß angelegten Studien die relative Strahlensensibilität des Prostatakarzinoms sowie gute Therapieerfolge nachwiesen, stieg die Anzahl der Studien, die über die Effektivität der Megavolttherapie berichteten (del Regato (1967), Hill (1974), Sack (1976), Harisiadis (1978), van der Werf-Messing (1978, 1984), Perez (1980, 1983), Mc. Gowan (1981)).

Aber auch die interstitielle Radiotherapie wurde wieder belebt. Flocks (1952) instillierte radioaktives Gold als adjuvante Therapie im Rahmen einer subtotalen Prostatektomie oder bei Rezidiven. Neuerdings berichtete Hilaris (1977) über gute Therapieerfolge durch interstielle Implantation der Prostata mit J^{125} -Seeds nach vorangegangener pelviner Lymphadenektomie.

II. Allgemeine Grundlagen

II. 1. Problemstellung dieser Studie

Die am Städtischen Krankenhaus Landshut durchgeführte Behandlungsmethode ist die perkutane Telekobalt-Bestrahlung. Absicht dieser Studie ist es, aufzuzeigen

1. ob durch die Einbeziehung des Lymphabflußgebietes der Prostata in das Bestrahlungsvolumen eine Verbesserung der allgemeinen Überlebens- und Rezidivfreiheitsraten erzielt werden kann,
2. welchen Einfluß das Tumorstadium, der Malignitätsgrad und der klinisch ermittelte Lymphknotenstatus auf den Erkrankungsverlauf haben,
3. ob vorangegangene diagnostische Eingriffe (transurethrale Resektion, Stanzbiopsie, Lymphadenektomie) oder vorangegangene Hormontherapien den Tumorverlauf beeinflussen,
4. ob Laborbefunde (Phosphatasen-Werte) und Kontrollbiopsieergebnisse einen prognostischen Wert haben,
5. ob die Morbiditätsrate durch das erweiterte Bestrahlungsvolumen ansteigt und ob sie durch verschiedene Behandlungstechniken gesenkt werden kann.

II. 2. a) Patientengut

Bei folgender Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 154 Patienten, die in der Zeit von Januar 1974 bis Dezember 1982 wegen eines histologisch gesicherten Prostatakarzinoms in kurativer Absicht bestrahlt wurden. Patienten, bei denen bereits vor Bestrahlungsbeginn Fernmetastasen nachgewiesen wurden, sind von dieser Studie ausgeschlossen.

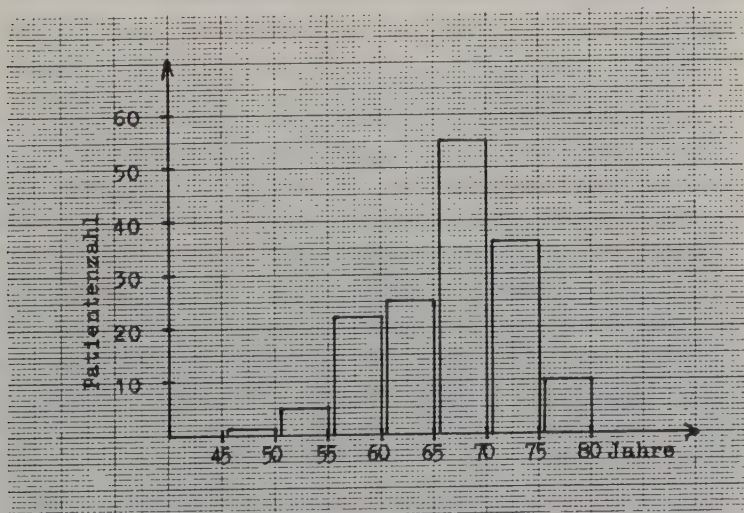
Die Patientenzahl von 154 verteilt sich auf die einzelnen Jahre wie folgt:

1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982
17	8	12	23	24	16	18	23	13

Alle Patienten wurden vom Bestrahlungsbeginn an gerechnet mind. 18 Monate oder bis zum Tod beobachtet. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4,1 Jahre, mit einer Spanne von 18 Monaten bis 10 Jahren.

Das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn betrug 67 Jahre, wobei der jüngste Patient 46 Jahre, der älteste 80 Jahre zählte.

Abb. 1: Altershäufigkeitsverteilung bei Therapiebeginn



II. 2. b) Vorbehandlungen

Folgende vor Bestrahlungsbeginn durchgeführte therapeutische oder diagnostische Maßnahmen wurden registriert:

1. Bei 82 Patienten wurde eine transurethrale Resektion, bei 7 eine suprapubische Prostatektomie, jedoch keine radikale Prostatektomie, durchgeführt. Bei 65 Patienten erfolgte die Diagnose durch Stanz- oder Feinnadelbiopsie.
2. 52 Patienten unterzogen sich vor Bestrahlungsbeginn einer Hormontherapie. Dabei wurden 13 Orchidektomien, 17 Orchidektomien plus Östrogentherapie und 22 alleinige Östrogentherapien registriert.
3. Bei 3 Patienten erfolgten Zytostatikabehandlungen mit oder ohne zusätzliche weitere hormonelle Eingriffe.
4. 15 Patienten unterzogen sich einer Lymphadenektomie.

II. 2. c) Nachuntersuchungen

Die Tumornachkontrolle erstreckte sich auf die rektale Palpation, die Bestimmung der Phosphatasen sowie röntgenologische Thorax- und Nieren-Leer-Aufnahmen. Wenn indiziert wurden auch radiologische und szintigraphische Skelettuntersuchungen durchgeführt.

Soweit die Patienten im längeren Verlauf der Nachkontrolle nicht mehr von uns betreut wurden, sind auch die uns schriftlich oder telefonisch mitgeteilten Untersuchungsergebnisse der weiterbehandelnden Fachärzte und Ärzte für die Auswertung herangezogen worden.

II. 3.a) Stadieneinteilung

Für alle Patienten wurde das Tumorstadium nach prätherapeutischen klinischen Gesichtspunkten nach der TNM-Klassifikation der malignen Tumoren (1979) ermittelt.

In Abweichung davon wurde jedoch für die Beurteilung der N-Kategorie neben dem Lymphangiogramm auch das Computertomogramm herangezogen, d.h. bei den Patienten, bei denen aus gesundheitlichen oder technischen Gründen eine Lymphographie nicht durchgeführt werden konnte, wurde der Lymphknotenstatus nach dem CT bewertet. Wenn beide Untersuchungen fehlten, erfolgte die Einteilung nach NX des TNM-Systems. Die Lymphographiebefunde wurden nur in ganz eindeutigen Fällen als positiv gewertet. Danach erfolgte die Bewertung des Lymphknotenstatus bei 111 Patienten nach dem Lymphangiogramm mit oder ohne zusätzlichem CT, bei 22 Patienten nur nach dem CT, bei einem Patienten ergab bereits die Punktion eines oberflächlich liegenden inguinalen Lymphknotens einen positiven Befund. 20 Patienten mußten der N-Kategorie NX zugeordnet werden.

Bei der Beurteilung des Knochenszintigramms wurden ebenfalls nur ganz eindeutige szintigraphische Befunde oder zusätzliche pathologische Röntgenaufnahmen des Skeletts als Metastasenbefall (M-Kategorie) gewertet. Derartige Patienten sind in dieser Studie nicht enthalten. Patienten, bei denen jedoch kein Knochenszintigramm angefertigt wurde, eindeutige Knochenmetastasen röntgenologisch jedoch nicht nachzuweisen waren, wurden in die Studie aufgenommen. Dies war vor allem im 1. Behandlungsjahr 1974 der Fall.

Biochemische pathologische Laborwerte wurden ebenfalls nicht zur Stadieneinteilung herangezogen.

Tabelle 1: Stadieneinteilung aller kurativ bestrahlter Patienten nach dem TNM-System (alle M0)

Tumor- stadium	Patienten- zahl	Lymphknotenstatus					NX
		N0	N1	N2	N3	N4	
T0	2	2	-	-	-	-	-
T1	6	6	-	-	-	-	-
T2	56	43	1	7	-	1	4
T3	74	39	1	15	-	7	12
T4	16	5	-	1	-	6	4
alle T's	154	95	2	23	-	14	20

Das histopathologische Grading erfolgte ebenfalls nach der TNM-Klassifikation der malignen Tumoren (1979):

G 1 = hoher Grad der Differenzierung

G 2 = mittlerer Grad der Differenzierung

G 3 = geringer Grad oder Entdifferenzierung

G X = Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

Für die Zuordnung zu den einzelnen Malignitätsgraden wurden die Originalbefunde der ursprünglich untersuchenden pathologischen Institute verwendet. Eine erneute Wiederbegutachtung der Originalpräparate erfolgte nicht. Gemischt differenzierte Karzinome wurden nach der jeweils ungünstigsten Formation bewertet. Tabelle 2 zeigt die Stadieneinteilung aller kurativ bestrahlter Patienten nach dem Malignitätsgrad.

Tabelle 2: Stadieneinteilung aller kurativ bestrahlter Patienten nach dem Malignitätsgrad

Tumor- stadium	Patienten- zahl	Malignitätsgrad			
		G 1	G 2	G 3	G X
T0	2	2	-	-	-
T1	6	4	-	2	-
T2	56	13	22	17	4
T3	74	11	25	38	-
T4	16	2	6	6	2
alle T's	154	32	53	63	6

II. 3.b) Statistische Auswertungsmethoden

Die allgemeine Überlebens- sowie die Rezidivfreiheitsrate wurden nach der Aktuars-Methode nach Cutler und Ederer (1958) errechnet. Danach werden bei der allgemeinen Überlebensrate alle Todesfälle als ein Therapieversagen angesehen, wobei nicht unterschieden wird, ob der Patient an den Folgen seines spezifischen Tumorleidens oder an einer interkurrenten Erkrankung verstorben ist. Bei der Rezidivfreiheitsrate dagegen wird bereits ein klinisch gesicherter Tumorprogressionsbeginn als 'Ereignis' gewertet, wobei der Patient als 'gestorben' aus der Bewertung ausscheidet, während er bei Tod durch interkurrente Erkrankung als 'lebend' ausscheidet.

Da nach der Aktuars-Methode alle Patienten, also auch die, die nur relativ kurze Zeit beobachtet werden konnten, mit in die Hochrechnung einbezogen werden, erfolgte die Berechnung der Überlebens- und Rezidivfreiheitsrate noch nach einer weiteren Methode. Hier werden nur all jene Patienten berücksichtigt, die tatsächlich einem 5-Jahresrisiko ausgesetzt waren. Es handelt sich sozusagen um eine Momentaufnahme 60 Monate nach Therapiebeginn. Mit dieser vor allem von Bagshaw (1975) und Ray (1973) eingeführten Methode soll einerseits eine detailliertere Aussage über Therapieerfolg und -mißerfolg gemacht werden können, andererseits ist hiermit ein besserer Vergleich mit anderen veröffentlichten Studien möglich.

Zusätzlich wird die Abhängigkeit der Therapieergebnisse von der Beobachtungsdauer aufgezeigt, in dem eine absolute Rezidivrate für 3 verschiedene Beobachtungszeiträume ermittelt wird. Es handelt sich hierbei um die Zeiträume:

- 1) mind. 1 1/2 bis 10 Jahre
- 2) mind. 2 1/2 bis 10 Jahre
- 3) mind. 5 bis 10 Jahre

II. 3.c) Bestrahlungsmethoden

Als Bestrahlungsquelle diente ein Telekobalt-Gerät. Von den insgesamt 154 Patienten erhielten 151 eine Bestrahlung des gesamten Beckens mit Einschluß der Prostata über eine 4-Felder-Bestrahlung (vorderes, hinteres, rechtes und linkes Feld) sowie eine bisektorale 120° Pendelbestrahlung auf die Prostata und das unmittelbar angrenzende Gewebe über kleine Felder. Von den restlichen 3 Patienten erhielten zwei nur eine Prostata-Pendelbestrahlung, 1 Patient nur eine 4-Felder-Bestrahlung des gesamten Beckens.

Das Behandlungsvolumen erstreckte sich vom proximalen Rand von L 5 bis zu den Tuberositae ischii. Als seitliche Begrenzung diente eine Linie, die etwa 1,5 cm lateral des knöchernen kleinen Beckenrandes verläuft. Durch diese Technik werden die externen und internen iliacaalen Lymphknoten in das Bestrahlungsvolumen einbezogen.

Bei der 4-Felder-Bestrahlung ergab sich somit eine Feldgröße von durchschnittlich 16 x 16 cm für die anterioren und posterioren Felder und von 16 x 12 cm für die beiden lateralen Felder. Bei der Pendelbestrahlung der Prostata betrug die Feldgröße ca. 8 x 8 cm.

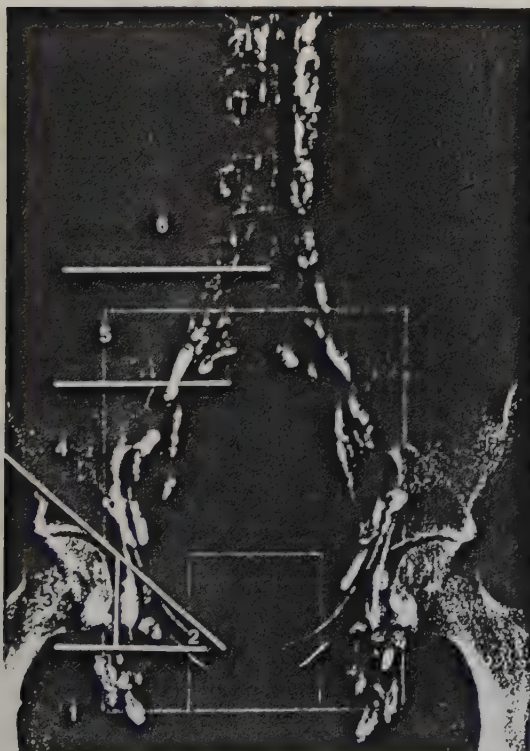


Abb. 2

2.2 Skeletal orientation lines according to Wirth in frontal projection. These lines separate the different groups.

- 1 Lnn. inguinales inferiores
- 2 Lnn. inguinales superomediales
- 3 Lnn. inguinales superolaterales
- 4 Lnn. iliaci externi
- 5 Lnn. iliaci communes
- 6 Lnn. lumbales

In Abb. 2 sind die verwendeten Bestrahlungsfelder in frontaler Projektion auf das Skelett eingezeichnet. Gleichzeitig sind die Skelettorientierungslinien nach Wirth für die Benennung der Lymphknotengruppen im Lymphangiogramm dargestellt (in: Viamonte (1980) - Atlas of Lymphography).

Im Laufe der 10 Jahre dieser Studie änderte sich der Behandlungsablauf:

1. Von 1974 bis 1976 wurde zunächst die für das Becken errechnete Gesamtdosis verabreicht, anschließend erfolgte die Boosterung der Prostata. Da die Bestrahlungen in 3 Sitzungen pro Woche mit einer Einzeldosis von 300 rd durchgeführt wurden, wurde eine Umrechnung der verwendeten Dosen auf die klassische Fraktionieren (5 mal pro Woche bei 200 rd Einzeldosis) vorgenommen. Die Umrechnung erfolgte nach einer vereinfachten Modifikation des NSD-Konzeptes von Orton und Ellis (1973). Die in Einzeldosen von 200 rd äquivalente Dosis auf das gesamte Becken betrug in dieser Gruppe in der Mehrzahl der Fälle 5200 rd, die der 100 %-Isodose äquivalente Dosis bei der Prostata-Pendelbestrahlung etwa 7400 rd.
2. Von 1977 bis 1981 wurde die Gesamtbeckendosis aufgeteilt, d.h. zunächst erfolgte eine 4-Felder-Beckenbestrahlung bis zu einer 300 rd Einzeldosis äquivalenten Dosis von meist 2800 rd, dann die Pendelbestrahlung der Prostata bis zur Äquivalenzdosis von ca. 2400 rd in der 100 %-Isodose. Zum Abschluß wurde nochmals das Becken bis zur Äquivalenzdosis von 2000 rd bestrahlt. Damit erhielt das Becken eine Gesamtäquivalenzdosis von 4800 rd, die Prostata von 7200 rd.

3. Ab 1982 wurden die Bestrahlungen nach der klassischen Fraktionierung durchgeführt, d.h. 5 mal pro Woche bei einer Einzeldosis von 200 rd. Die Split-Technik für die Beckenbestrahlung wurde beibehalten. Die Beckendosis betrug für diese Gruppe 4400 rd, während die Prostata mit 6600 rd bestrahlt wurde.

Tabelle 3: Zusammenfassung der in den einzelnen Jahren angewandten Bestrahlungstechnik

Behandlungs-jahr	Bestrahlungsbe-reich	Bestrah-lungs-felder	Fraktio-nierung/ Einzel-dosis	Äquivalenz-dosis	Gesamt-äquivalenz-dosis
1974 bis 1976	Becken	4-Felder	3 x/Woche ED 300 rd	5200 rd in 5 Wochen	5200 rd in 5 Wochen
	Prostata	Boost	"	2200 rd in 2 Wochen	7400 rd in 7 Wochen
1977 bis 1981	Becken	4-Felder	3 x/Woche ED 300 rd	2800 rd in 2 1/2 Wochen	4800 rd in 6 1/2 Wochen
	Prostata	Boost	"	2400 rd in 2 Wochen	7200 rd in 6 1/2 Wochen
	Becken	4-Felder	"	2000 rd in 2 Wochen	
1982	Becken	4-Felder	5 x/Woche ED 200 rd	2400 rd in 2 1/2 Wochen	4400 rd in 6 1/2 Wochen
	Prostata	Boost	"	2200 rd in 2 Wochen	6600 rd in 6 1/2 Wochen
	Becken	4-Felder	"	2000 rd in 2 Wochen	

Wie aus o.g. Tabelle hervorgeht, wurde die verabreichte Gesamtdosis im Laufe der 10 Jahre reduziert. Desweiteren konnte die Bestrahlungszeit für das Becken durch die Split-Technik verlängert werden.

III. Ergebnisse

III. A. 1.a) Berechnung der allgemeinen Überlebens- und/oder Rezidivfreiheitsraten nach der Aktuarmethode in bezug auf das Tumorstadium

Die nach der Aktuarmethode nach Cutler und Ederer (1958) ermittelte allgemeine Überlebensrate betrug für die gesamte Gruppe der betrachteten 154 Patienten (alle T's, N beliebig) nach 5 Jahren 58 %, nach 10 Jahren 32 %. Bei einer Untergliederung des Tumorstadiums in eine T₀,T₁,T₂-Gruppe und eine T₃,T₄-Gruppe ergaben sich hierfür Werte von 69 bzw. 42 % und 47 bzw. 23 %. Dieser Sachverhalt wird in Abb. 3 graphisch dargestellt. Gleichzeitig ist auch die Kurve für die mittlere Lebenserwartung der gleichaltrigen männlichen Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland eingezeichnet. Sie wurde aus der amtlichen Sterbetafel 1980/82, herausgegeben vom Statistischen Landesamt in München, ermittelt.

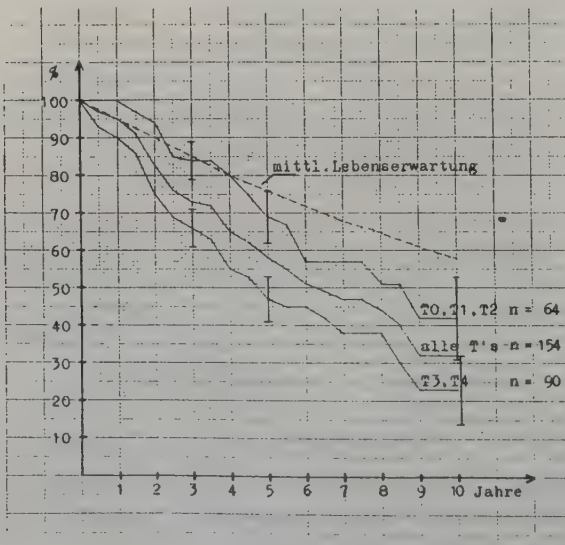


Abb. 3:

Allgemeine
Überlebensrate
in bezug auf
das Tumor-
stadium

Dabei bedeutet n die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe. Die senkrechten Markierungen stellen die entsprechende prozentuale Standardabweichung dar.

Die Werte, die sich für die Rezidivfreiheitsrate in bezug auf das Tumorstadium ergeben, sind in Abb. 4 und 5 dargestellt.

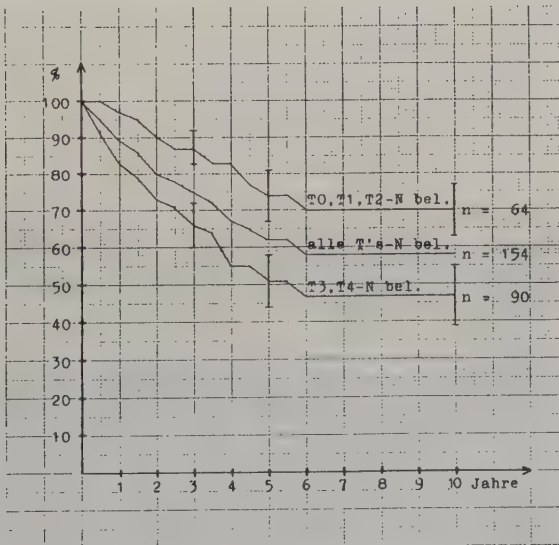


Abb. 4:

Rezidivfreiheitsrate
in bezug auf
das Tumor-
stadium

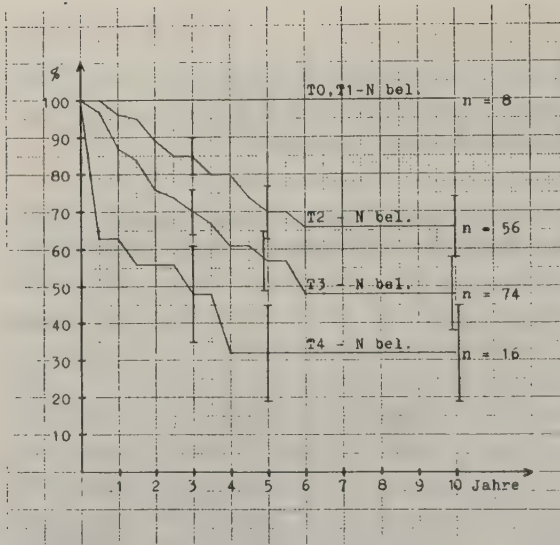


Abb. 5:

Rezidivfreiheitsrate
in bezug auf
das Tumorstadium

Tabelle 4: Zusammenfassung der in Abb. 4 und 5 graphisch dargestellten Rezidivfreiheitsraten nach 3, 5 und 10 Jahren

Tumorstadium N beliebig	Patientenzahl	Rezidivfreiheitsrate nach		
		3 Jahren	5 Jahren	10 Jahren
T0, T1, T2	64	87 %	74 %	70 %
T3, T4	90	66 %	51 %	47 %
alle T's	154	75 %	62 %	58 %
T0, T1	8	100 %	100 %	100 %
T2	56	85 %	70 %	66 %
T3	74	70 %	57 %	48 %
T4	16	48 %	32 %	32 %

III. A. 1.b) Berechnung der Rezidivfreiheitsrate nach der
Aktuarmethode in bezug auf den Lymphknoten-
befund

Abbildung 6 zeigt die nach der Aktuarmethode ermittelte Rezidivfreiheitsrate für die Patientengruppe, bei der klinisch keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnten (NO), sowie für jene Gruppe, bei der ein positiver Lymphknotenbefund diagnostiziert wurde (N^+).

Wird die N^+ -Gruppe nochmals unterteilt in eine regionäre Lymphknotengruppe (N 1-2) und eine juxta-regionäre Lymphknotengruppe (N 4), so ergeben sich die in Abbildung 7 dargestellten Werte.

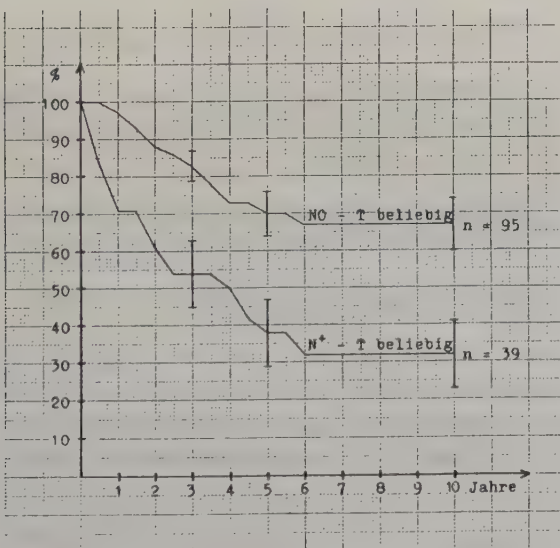


Abb. 6:

Rezidivfrei-
heitsrate
in bezug auf
den Lymph-
knotenbefund

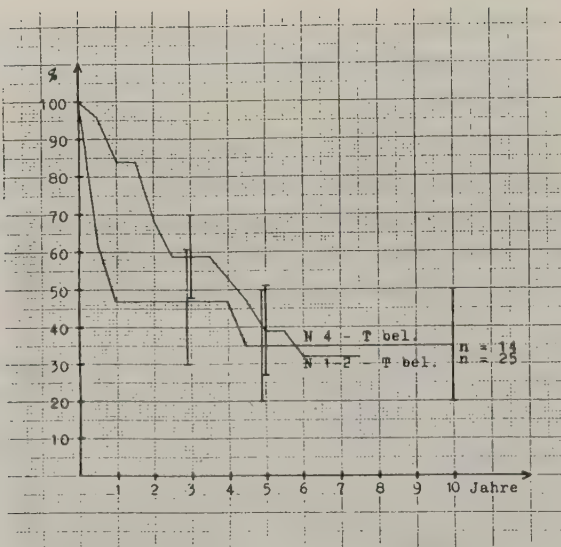


Abb. 7:

Rezidivfreiheitsrate
in bezug auf
den Lymph-
knotenbefund

Tabelle 5: Zusammenfassung der in Abb. 6 und 7 graphisch dargestellten Rezidivfreiheitsraten nach 3, 5 und 10 Jahren

Lymphknoten- befund T beliebig	Patienten- zahl	Rezidivfreiheitsrate nach		
		3 Jahren	5 Jahren	10 Jahren
NO	95	83 %	70 %	67 %
N ⁺	39	54 %	38 %	32 %
N 1-2	25	59 %	39 %	-
N 4	14	47 %	35 %	35 %

In Abbildung 8 wird die allgemeine Überlebensrate für die NO- bzw. N⁺-Gruppe dargestellt (T beliebig).

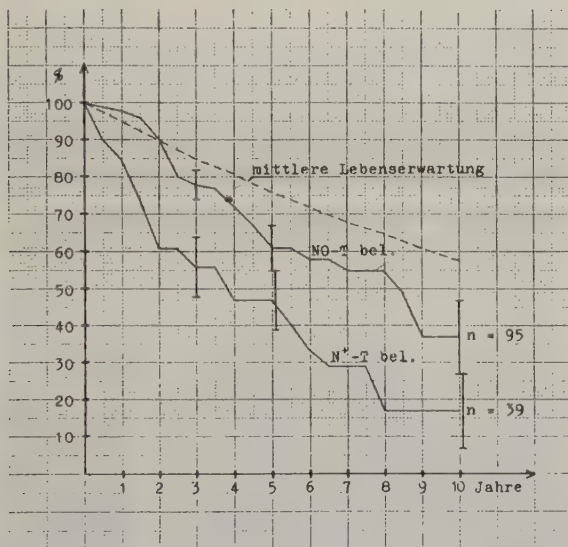


Abb. 8:

Allgemeine Überlebensrate in Bezug auf den Lymphknotenbefund

III. A. 1.c) Berechnung der allgemeinen Überlebens- und/oder Rezidivfreiheitsrate nach der Aktuarmethode in Bezug auf das Tumorstadium in Verbindung mit dem Lymphknotenbefund

In diesem Abschnitt wird den verschiedenen Tumorstadien der jeweilige Lymphknotenbefund zugeordnet. Dabei werden die Tumorstadien T0, T1, T2 zu einer Gruppe zusammengefaßt, ebenso die Stadien T3 und T4. Bei der T0,T1,T2-Gruppe

handelt es sich um Tumore, die auf die Prostata beschränkt sind, bei der T3,T4-Gruppe um solche, die die Prostata-kapsel bereits überschritten haben.

Abbildung 9 zeigt die allgemeine Überlebensrate für Patienten, bei denen klinisch keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnten (NO). Dabei zeigt sich, daß für die T0,T1,T2-Gruppe die gleiche mittlere Lebenserwartung besteht wie für die männliche gleichaltrige Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland.

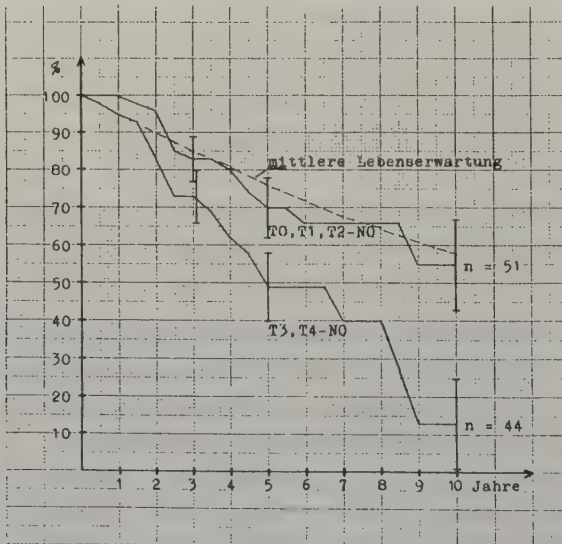


Abb. 9:

Allgemeine Überlebensrate in bezug auf das Tumorstadium in Verbindung mit dem Lymphknotenbefund NO

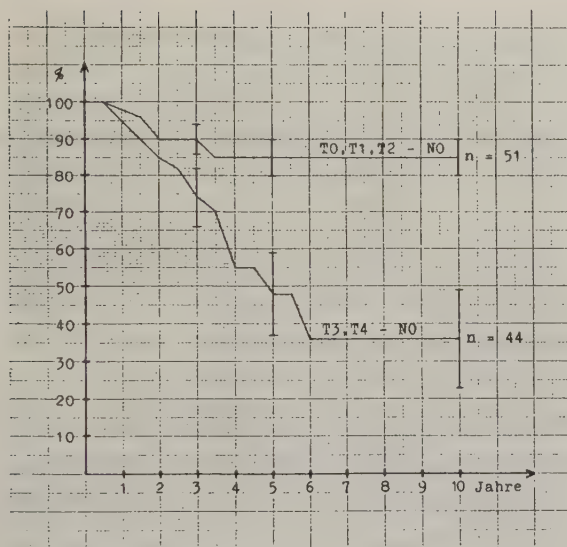


Abb. 10:

Rezidivfreiheitsrate
in bezug auf
das Tumor-
stadium in Ver-
bindung mit
dem Lymph-
knotenbefund NO

Tabelle 6: Zusammenfassung der in Abb. 10, 11 und 12
graphisch dargestellten Rezidivfreiheitsraten
nach 3, 5 und 10 Jahren

T-Stadium N-Status	Patienten- zahl	Rezidivfreiheitsraten nach		
		3 Jahren	5 Jahren	10 Jahren
T0,T1,T2 - NO	51	90 %	85 %	85 %
T0,T1,T2 - N ⁺	9	75 %	32 %	-
T3,T4 - NO	44	74 %	48 %	36 %
T3,T4 - N ⁺	30	49 %	43 %	43 %

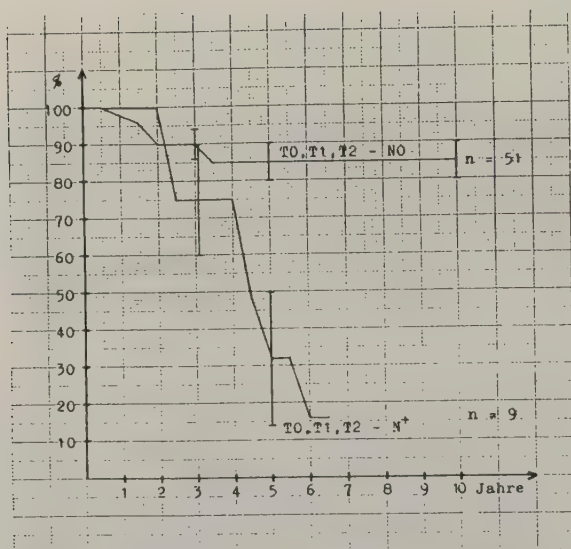


Abb. 11:

Rezidivfreiheitsrate in bezug auf das Tumorstadium in Verbindung mit dem Lymphknotenbefund

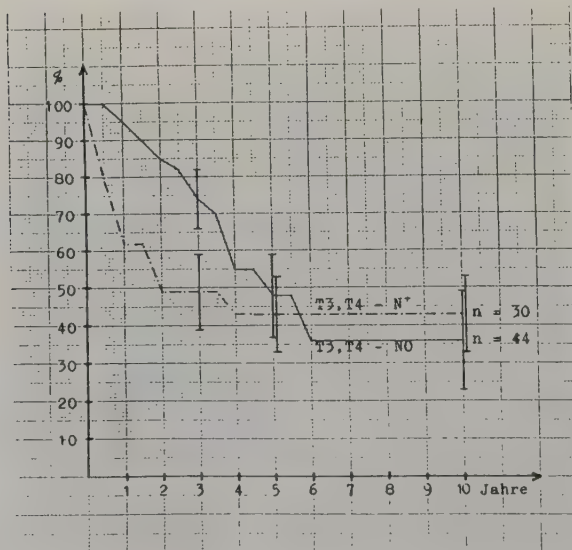


Abb. 12:

Rezidivfreiheitsrate in bezug auf das Tumorstadium in Verbindung mit dem Lymphknotenbefund

Aus Tabelle 6 sowie Abb. 12 geht hervor, daß sich bei den fortgeschrittenen Tumorstadien nach längerer Beobachtungszeit die Werte der Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung (N0) den Werten mit Lymphknotenbeteiligung (N⁺) angleichen. Bei den Stadien T0,T1,T2 konnte dies nicht registriert werden (Abb. 11).

III. A. 1.d) Berechnung der allgemeinen Überlebens- und/oder Rezidivfreiheitsrate nach der Aktuarmethode in bezug auf den Malignitätsgrad

Steht der Malignitätsgrad im Mittelpunkt der Betrachtung, so ergibt sich für die allgemeine Überlebensrate folgende Graphik:

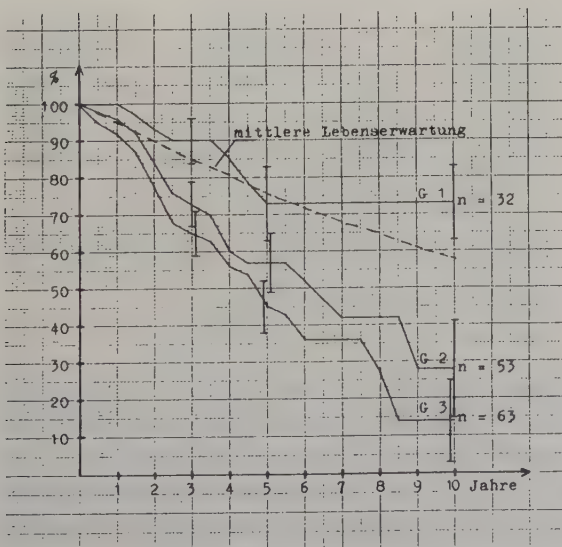


Abb. 13:

Allgemeine Überlebensrate in bezug auf den Malignitätsgrad

Nach Abb. 13 haben Patienten mit hoch differenzierten Karzinomen die gleiche mittlere Lebenserwartung wie die männliche Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik, wenn man in der Berechnung vom vollendeten 67. Lebensjahr (= mittleres Lebensalter der Patienten bei Therapiebeginn) ausgeht.

Die entsprechende Rezidivfreiheitsrate in bezug auf den Malignitätsgrad wird in Abb. 14 und Tabelle 7 dargestellt.

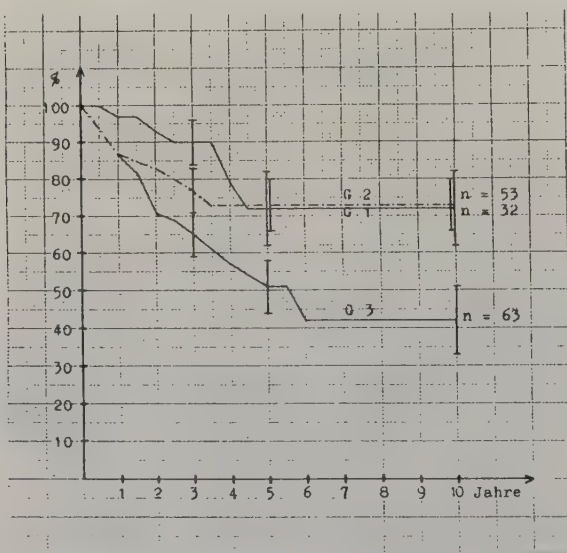


Abb. 14:

Rezidivfreiheitsrate
in bezug auf
den Malignitätsgrad

III. A. 1.e) Berechnung der Rezidivfreiheitsrate nach der
Aktuarmethode in bezug auf das Tumorstadium
in Verbindung mit dem Malignitätsgrad

Die Beziehung dieser drei Größen zueinander wird in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt, wobei abermals eine Gruppierung der Tumorstadien in eine T0,T1,T2-Gruppe und eine T3,T4-Gruppe vorgenommen wurde.

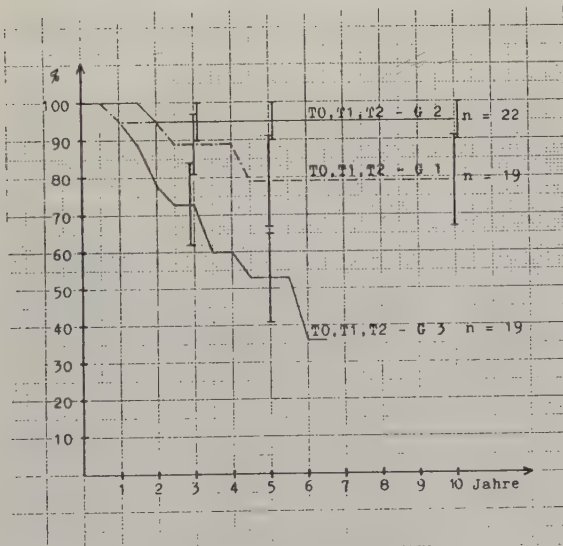


Abb. 15:

Rezidivfreiheitsrate
in bezug auf
das Tumor-
stadium in
Verbindung mit
dem Malignitäts-
grad

Nach Abb. 15 beeinflusst der Malignitätsgrad des Tumors die Rezidivfreiheitsrate für die T0,T1,T2-Gruppe. Bei den höheren Tumorstadien (T3,T4) dagegen konnte dieser Zusammenhang nicht beobachtet werden (Abb. 16). Hier bestehen ab einer Beobachtungszeit von 4 Jahren kaum mehr

Unterschiede in den Rezidivfreiheitsraten in bezug auf den Malignitätsgrad. Eine ähnliche Angleichung der Werte nach längerer Beobachtungszeit wurde für diese Gruppe auch bezüglich des Lymphknotenstatus NO und N⁺ festgestellt (Abb. 12).

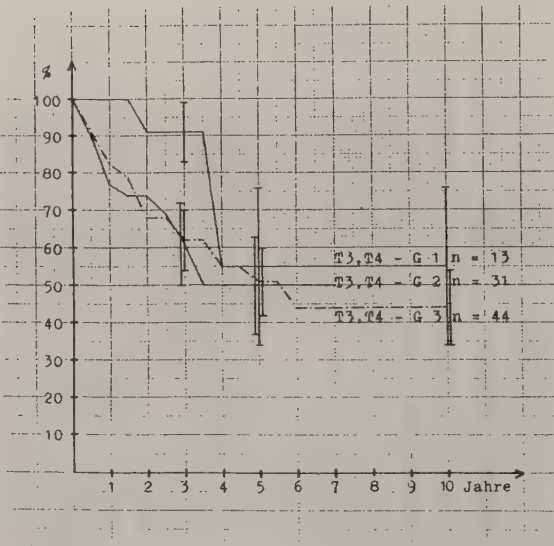


Abb. 16:

Rezidivfreiheitsrate
in bezug auf
das Tumor-
stadium in
Verbindung
mit dem
Malignitätsgrad

Tabelle 7: Zusammenfassung der in den Abb. 14, 15 und 16 graphisch dargestellten Rezidivfreiheitsraten nach 3, 5 und 10 Jahren .

Tumor- stadium	Maligni- tätsgrad	Patien- tenzahl	Rezidivfreiheitsrate nach		
			3 Jahren	5 Jahren	10 Jahren
alle T's	G 1	32	90 %	72 %	72 %
alle T's	G 2	53	77 %	73 %	73 %
alle T's	G 3	63	65 %	51 %	42 %
T0,T1,T2	G 1	19	89 %	79 %	79 %
T0,T1,T2	G 2	22	95 %	95 %	95 %
T0,T1,T2	G 3	19	73 %	53 %	-
T3,T4	G 1	13	91 %	55 %	55 %
T3,T4	G 2	31	61 %	50 %	-
T3,T4	G 3	44	62 %	51 %	44 %

III. A. 2. Absolute Überlebens- und Rezidivfreiheitsrate
genau 60 Monate nach Therapiebeginn

Eine weitere Methode, die eine detailliertere Aussage über Therapieerfolg und -mißerfolg ermöglicht, ist die direkte Auswertung der Personen, die vor genau 60 Monaten bestrahlt wurden. Zu dieser Gruppe gehören 88 unserer Patienten, wobei es in 31 Fällen (= 35 %) innerhalb von 5 Jahren zu einer Tumorprogression kam. Die mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten einer klinisch erkennbaren Tumorprogression betrug bei diesen 31 Personen 26 Monate. Bis zum Abschluß der Untersuchung sind hiervon 27 Patienten verstorben. Für sie betrug die mittlere Überlebenszeit 45 Monate. 4 dieser 31 Patienten leben noch mit einer mittleren Überlebenszeit von 74 Monaten.

Tabelle 8: Bestandsaufnahme der 88 Patienten, die vor genau 60 Monaten bestrahlt wurden

Befund nach 60 Monaten	Patienten (in %) im T-Stadium		
	alle T's n = 88	T0,T1,T2 n = 37	T3,T4 n = 51
lebt ohne oder mit Tumornach- weis	49 (56 %)	26 (70 %)	23 (45 %)
gestorben ohne oder mit Tumor- nachweis	39 (44 %)	11 (30 %)	28 (55 %)
insgesamt:	88 (100 %)	37 (100 %)	51 (100 %)

Fortsetzung Tabelle 8:

Befund nach 60 Monaten	Patienten (in %) im T-Stadium		
	alle T's n = 88	T0,T1,T2 n = 37	T3,T4 n = 51
lebt ohne Tumor- nachweis	38 (43 %)	23 (62 %)	15 (29 %)
gestorben ohne Tumornachweis	19 (22 %)	6 (16 %)	13 (26 %)
insgesamt <u>ohne</u> Tumornachweis	57 (65 %)	29 (78 %)	28 (55 %)
lebt mit Tumor- progression	11 (12 %)	3 (8 %)	8 (16 %)
gestorben mit Tumorprogression	20 (23 %)	5 (14 %)	15 (29 %)
insgesamt <u>mit</u> Tumorprogression	31 (35 %)	8 (22 %)	23 (45 %)

III. A. 3.a) Absolute Rezidivrate in Abhängigkeit von verschiedenen Beobachtungszeiträumen

Die nach der Aktuarmethode ermittelten Rezidivfreiheitsraten zeigen, daß nach 5 Jahren Beobachtungszeit bei den höheren Stadien T3,T4 in bezug auf den Lymphknotenstatus (Tabelle 6) sowie den Malignitätsgrad (Tabelle 8) kaum mehr Unterschiede in den einzelnen Untergruppen bestehen. Das Tumorstadium scheint somit ausschlaggebender für die Rezidivfreiheitsrate zu sein als der klinisch ermittelte Lymphknotenstatus und der Malignitätsgrad. Eine derartige Angleichung konnte für die Stadien T0,T1,T2 dagegen nicht beobachtet werden.

Ähnliche Beziehungen konnten auch nach einer weiteren Berechnungsmethode festgestellt werden. Dabei wurde die absolute Rezidivrate in Abhängigkeit von drei verschiedenen Beobachtungszeiträumen ermittelt (Tabelle 9). In der ersten Gruppe sind alle Rezidivfälle erfaßt, die innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes dieser Studie, also innerhalb von 1 1/2 bis 10 Jahren, auftraten. In der zweiten sind nur die Patienten berücksichtigt, die mindestens 2 1/2 bis 10 Jahre beobachtet werden konnten, während in der dritten all jene enthalten sind, für die ein Beobachtungszeitraum von mindestens 5 bis 10 Jahren zur Verfügung stand.

Hier zeigt sich wiederum (Tabelle 9), daß sich die absoluten Rezidivraten der verschiedenen Untergruppen der T3,T4-Stadien im Laufe der Zeit angleichen, während die Unterschiede für die T0,T1,T2-Gruppe auch nach längerer Beobachtungszeit bestehen bleiben.

Tabelle 9: Absolute Rezidivrate in Abhängigkeit von drei verschiedenen Beobachtungszeiträumen

1. Beobachtungszeit mindestens 1 1/2 bis 10 Jahre

Unter- gruppen	T0, T1, T2		T3, T4	
	Rezidive	absolute Rezidiv- rate	Rezidive	absolute Rezidiv- rate
NO	7 von 51	14 %	15 von 44	34 %
N ⁺	6 von 9	67 %	15 von 30	50 %
N bel.	14 von 64	22 %	34 von 90	38 %
G 1	3 von 19	16 %	3 von 13	23 %
G 2	1 von 22	5 %	11 von 31	35 %
G 3	9 von 19	47 %	19 von 44	43 %

2. Beobachtungszeit mindestens 2 1/2 bis 10 Jahre

Unter- gruppen	T0, T1, T2		T3, T4	
	Rezidive	absolute Rezidiv- rate	Rezidive	absolute Rezidiv- rate
NO	6 von 45	13 %	15 von 37	40 %
N ⁺	6 von 9	67 %	14 von 28	50 %
N bel.	13 von 58	22 %	33 von 79	42 %
G 1	3 von 17	18 %	3 von 9	33 %
G 2	1 von 19	5 %	10 von 25	40 %
G 3	8 von 18	44 %	19 von 43	44 %

Fortsetzung Tabelle 9:

3. Beobachtungszeit mindestens 5 bis 10 Jahre

Unter- gruppen	T0,T1,T2		T3,T4	
	Rezidive	absolute Rezidiv- rate	Rezidive	absolute Rezidiv- rate
NO	3 von 30	10 %	11 von 19	58 %
N ⁺	6 von 8	75 %	11 von 24	46 %
N bel.	9 von 37	24 %	24 von 51	47 %
G 1	2 von 8	25 %	3 von 6	50 %
G 2	0 von 12	0 %	6 von 13	46 %
G 3	6 von 13	46 %	14 von 30	47 %

III. A. 3.b) Mittlerer Progressionsbeginn bei Rezidiv- fällen

Errechnet man den mittleren Progressionsbeginn so stellt sich heraus, daß dieser in der Regel für die NO-Gruppe später eintritt als für die N⁺-Gruppe. Auch bezüglich des Malignitätsgrades konnte dieser Zusammenhang beobachtet werden. So liegt auch hier der mittlere Progressionsbeginn für die G1-Gruppe später als für die G3-Gruppe.

Im verspäteten mittleren Progressionsbeginn für Tumore mit angeblich günstigerer Prognose (T0,T1,T2; NO; G1) gegenüber Tumoren mit schlechterer Prognose (T3,T4; N⁺; G3) könnte der Grund liegen, daß sich die Rezidivraten in den verschiedenen Untergruppen nach kurzer Beobachtungszeit noch unterscheiden, sich später jedoch angleichen.

Tabelle 10: Mittlerer Progressionsbeginn bei Rezidivfällen

Stadien	mittlerer Progressionsbeginn in Monaten bei einer Beobachtungszeit von mind.	
	2 1/2 - 10 Jahren	5 - 10 Jahren
alle T's, NO	30	37
alle T's, N ⁺	23	24
alle T's, G1	34	39
alle T's, G3	26	29
N ⁺ 1-2	32	30
N ⁺ 4	11	12
T0,T1,T2, N bel.	34	41
T3,T4, N bel.	22	24
T3,T4, NO	33	40
T3,T4, N ⁺	10	9
T3,T4, G1	39	39
T3,T4, G3	20	22

III. A. 3.c) Art der Tumorprogression

Innerhalb der Gesamtbeobachtungszeit kam es bei 48 Patienten zu einer klinisch nachweisbaren Tumorprogression, wobei Fernmetastasen vor allem im Knochensystem und in der Lunge auftraten. Eine Fernmetastasierung wurde bei 44 der 48 Patienten registriert, während bei 10 der 48 Patienten der Tumor lokal nicht beherrscht werden konnte. Von diesen 10 Personen, bei denen es u.a. auch zu einer Lymphknotenbeteiligung kam, hatten bereits sechs Patienten vor Bestrahlungsbeginn einen positiven Lymphknotenbefund.

Tabelle 11: Art der Tumorprogression bei einer mittleren Beobachtungszeit von 4,1 Jahren, mit einer Spanne von 18 Monaten bis 10 Jahren

Rezidive	davon nur					
	Fern- meta- stasen	Fern- met. + LK	Fern- met. + Lokal- rezidiv	Fern- met. + Lokal- rezidiv + LK	nur Lokal- rezi- div	nur LK
48 von 154	29	7	7	1	2	2

III. A. 3.d) Beziehung zwischen absoluter Rezidivrate und Strahlendosis

Tabelle 12 und 13 zeigen, wie viele Personen mit welcher Dosis bestrahlt wurden und bei wie vielen es dabei zu einer Tumorprogression kam.

Auf Grund unserer Bestrahlungsmethode wurde eine Untergliederung in 2 Gruppen vorgenommen. Es wurde sowohl die jeweilige nach Orton und Ellis (1973) umgerechnete Äquivalenzdosis für das Becken als auch für die Prostata ermittelt und in Beziehung gesetzt zur Anzahl der jeweils aufgetretenen Rezidivfälle.

Während der Gesamtbeobachtungszeit traten 48 Rezidive auf. Da in einem Fall der Patient nur eine Prostatapendelbestrahlung erhielt, sind in Tabelle 12 nur 47 Patienten aufgeführt.

Tabelle 12: Absolute Rezidivrate in Abhängigkeit von der Becken-Äquivalenzdosis

Becken-Äquivalenzdosis	bestrahlte Patienten	davon Rezidive	absolute Rezidivrate
≤ 4800	117	31	26 %
$> 4800 \leq 5200$	23	12	52 %
$> 5200 < 5600$	3	3	100 %
≥ 5600	9	1	11 %
	152	47	31 %
≤ 4800	117	31	26 %
> 4800	35	16	46 %
	152	47	31 %

Tabelle 13: Absolute Rezidivrate in Abhängigkeit von der Prostata-Äquivalenzdosis

Prostata-Äquivalenzdosis	bestrahlte Patienten	davon Rezidive	absolute Rezidivrate
≤ 7200	123	34	28 %
$> 7200 < 7600$	25	12	48 %
≥ 7600	6	2	33 %
	154	48	31 %
≤ 7200	123	34	28 %
> 7200	31	14	45 %
	154	48	31 %

Wie aus Tabelle 12 und 13 hervorgeht, konnte bei unseren Patienten die absolute Rezidivrate durch Anwendung höherer Bestrahlungsdosen nicht gesenkt werden.

III. A. 4.a) Beziehung zwischen Tumorstadium und Lymphknotenbefall

Von den insgesamt 154 Patienten wurden 20 dem Lymphknotenstatus NX zugeordnet, da bei ihnen weder eine Lymphographie noch ein Computertomogramm angefertigt wurden. Von den restlichen 134 Patienten entfielen 60 auf die Tumorstadien T0,T1,T2 und 74 Patienten auf die Stadien T3,T4. Während in der ersten Gruppe nur in 15 % der Fälle Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurden, war dies in der

T3,T4-Gruppe bei 41 % der Fall. Je weiter das Tumor-
stadium vorgeschritten ist, um so größer ist somit die
Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenbeteiligung.

III. A. 4.b) Beziehung zwischen Tumorstadium, Lymph- knotenbefall und Malignitätsgrad

Die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenbeteiligung
steigt jedoch nicht nur mit der Größenzunahme des Tumors,
sondern auch mit steigendem Malignitätsgrad. Dieser Zu-
sammenhang wird in Tabelle 14 verdeutlicht.

Tabelle 14: Beziehung zwischen Tumorstadium, Lymph-
knotenbefall und Malignitätsgrad

Tumor- stadium	Malignitätsgrad					
	G 1		G 2		G 3	
	Patienten	N ⁺	Patienten	N ⁺	Patienten	N ⁺
	da- gesamt von N ⁺	in %	da- gesamt von N ⁺	in %	da- gesamt von N ⁺	in %
T0,T1,T2	2 von 17	12 %	2 von 21	10 %	4 von 18	22 %
T3,T4	1 von 12	8 %	7 von 22	32 %	21 von 39	54 %
alle T's	3 von 29	10 %	9 von 43	21 %	25 von 57	44 %

III. A. 5.a) Einflüsse vorangegangener Eingriffe auf den Erkrankungsverlauf durch transurethrale Resektion bzw. Stanzbiopsie

In den Abbildungen 17 und 18 wird die allgemeine Überlebens- bzw. Rezidivfreiheitsrate (Aktuars-Methode) in Abhängigkeit von vorangegangenen transurethralen Resektionen bzw. Stanzbiopsien dargestellt. Danach zeigt sich in beiden Abbildungen eine Benachteiligung der TUR-Gruppe gegenüber der Stanzbiopsie-Gruppe, obwohl in beiden Fällen der gleiche prozentuale Anteil der einzelnen Tumorstadien vorlag.

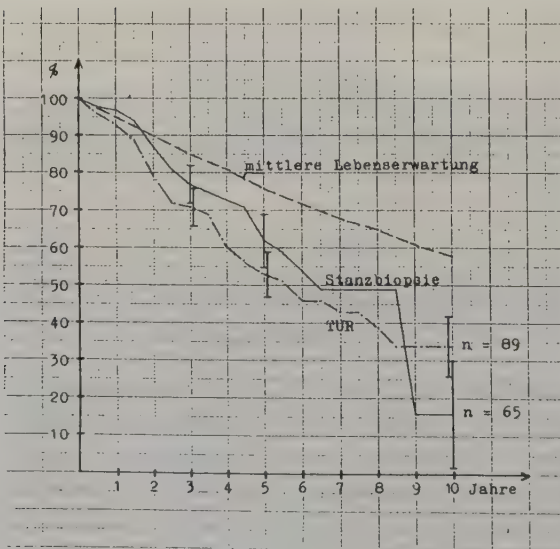


Abb. 17:

Allgemeine Überlebensrate in bezug auf vorangegangene transurethrale Resektionen bzw. Stanzbiopsien

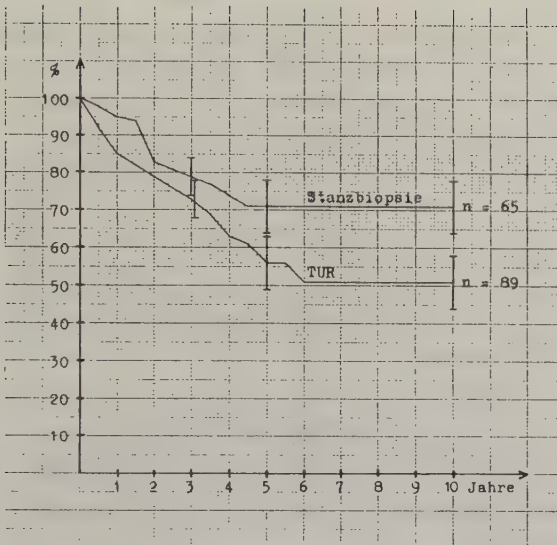


Abb. 18:

Rezidivfrei-
heitsrate
in bezug auf
vorangegangene
transurethrale
Resektionen
bzw. Stanz-
biopsien

III. A. 5.b) Einflüsse vorangegangener Eingriffe auf den Erkrankungsverlauf durch hormonelle Therapie

Vor Bestrahlungsbeginn wurde bei 52 der insgesamt 154 Patienten eine Hormontherapie durchgeführt, während bei 99 Personen keine derartige Vorbehandlung registriert wurde. Drei Patienten wurden in diese Bewertung nicht aufgenommen, da sie zusätzlich noch Zytostatika erhielten.

Die Abbildungen 19 und 20 lassen erkennen, daß eine vorangegangene Hormontherapie keinen nennenswerten Einfluß auf die allgemeine Überlebens- und Rezidivfreiheitsrate (Aktuars-Methode) hat. Dies ist auch aus Tabelle 15 ersichtlich, in der die absoluten Letalitäts- und Rezidivraten unter Berücksichtigung verschiedener Beobachtungszeiträume dargestellt sind.

Tabelle 15: Absolute Letalitäts- und Rezidivraten bei hormonell bzw. nicht hormonell vorbehandelten Patienten

Beobachtungs- zeitraum mind./ Therapie	Patientenzahlen				
	insges.	davon			
		Todes- fälle	in %	Rezidive	in %
<u>1 1/2 - 10 Jahre</u>					
hormonell vorbehandelt	52	23	44 %	15	29 %
nicht hormonell vorbehandelt	99	42	42 %	31	31 %
<u>2 1/2 - 10 Jahre</u>					
hormonell vorbehandelt	46	23	50 %	15	33 %
nicht hormonell vorbehandelt	88	39	44 %	29	33 %
<u>5 - 10 Jahre</u>					
hormonell vorbehandelt	36	20	56 %	13	36 %
nicht hormonell vorbehandelt	52	30	58 %	20	38 %

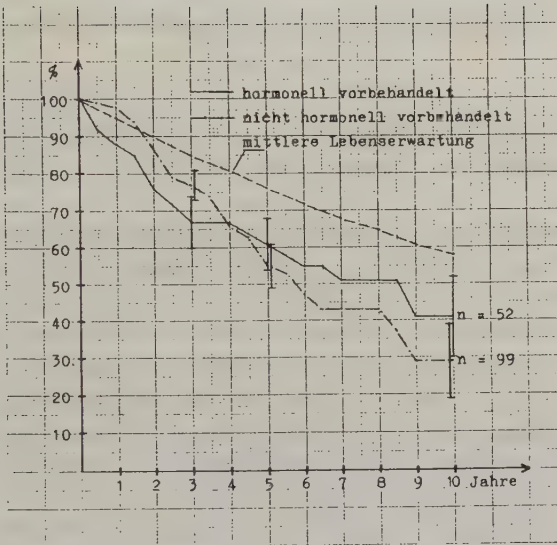


Abb. 19:

Allgemeine
Überlebensrate
in bezug auf
vorangegangene
Hormontherapie

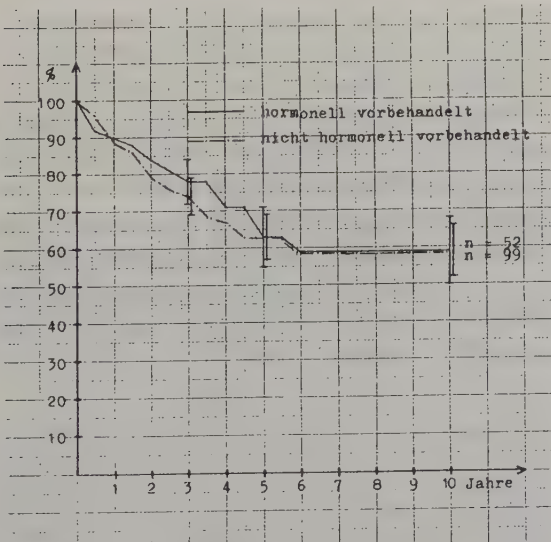


Abb. 20:

Rezidivfrei-
heitsrate
in bezug auf
vorangegangene
Hormontherapie

III. A. 5.c) Einflüsse vorangegangener Eingriffe auf den Erkrankungsverlauf durch Lymphadenektomie

Vor Bestrahlungsbeginn wurde in auswärtigen Krankenhäusern bei 15 Patienten eine diagnostische Lymphadenektomie durchgeführt. Davon waren 8 positiv und 7 negativ.

Bei 2 der 8 Patienten mit positivem Lymphknotenbefund kam es nach 7 bzw. 12 Monaten zu einer klinisch nachweisbaren Tumorprogression, obwohl in beiden Fällen seinerzeit nur je 1 positiver Lymphknoten nachgewiesen werden konnte. Die restlichen 6 Patienten leben bis jetzt ohne Tumorprogression bei einer mittleren Beobachtungszeit von 30 Monaten. Hier muß aber erwähnt werden, daß nach unseren Unterlagen innerhalb der ersten 30 Monate erst 67 % aller Rezidive auftreten.

Von den 7 Patienten mit negativem Lymphknotenbefund trat ebenfalls in 2 Fällen eine Tumorprogression auf. Bei einem dieser Patienten wurde vor Bestrahlungsbeginn zunächst eine einseitige Lymphadenektomie durchgeführt, deren Ergebnis negativ war. Es wurde daher nur eine Pendelbestrahlung der Prostata durchgeführt. Sechs Monate nach Bestrahlungsabschluß erfolgte die Lymphadenektomie der kontralateralen Seite, bei der dann 2 positive Lymphknoten nachgewiesen wurden. Bei dem zweiten Patienten kam es trotz histologisch negativem Lymphknotenbefund und T2-Stadium zu einem rapiden Fortschreiten des Tumorleidens, an dem der Patient nach 2 Jahren starb.

.

III. A. 6.a) Beziehung zwischen Rezidivhäufigkeit und erhöhten Phosphatasenwerten vor bzw. nach Strahlentherapie

Vor Bestrahlungsbeginn wurden bei 16 Patienten erhöhte Phosphatasenwerte registriert, wobei entweder die alkalische und/oder die saure und/oder die Prostata-Phosphatase erhöht waren. Dabei wurden nur jene Werte als erhöht angesehen, die über 25 % des Normalwertes lagen. 13 dieser 16 Patienten konnten mindestens 30 Monate beobachtet werden.

Tabelle 16: Rezidivhäufigkeit in bezug auf erhöhte Phosphatasenwerte vor Strahlentherapie
- Beobachtungszeit mind. 2 1/2 - 10 Jahre

Patienten- zahl	davon			
	leben ohne Tumorpro- gression	gestorben ohne Tumor- progression	leben mit Tumorpro- gression	gestorben mit Tumor- progression
13	3	1	1	8
	insgesamt ohne Tumor- progression		insgesamt mit Tumor- progression	
	4 = 31 %		9 = 69 %	

In Tabelle 17 wird die Rezidivhäufigkeit für die beiden Patientengruppen ermittelt, bei denen vor Bestrahlungsbeginn entweder erhöhte bzw. normale Phosphatasenwerte gemessen wurden. Hier zeigt sich, daß die absolute Rezidivrate in der ersten Gruppe mehr als doppelt so hoch ist als in der Gruppe mit normalen Laborwerten.

Tabelle 17: Rezidivhäufigkeit in bezug auf erhöhte bzw. normale Phosphatasenwerte vor Strahlentherapie - Beobachtungszeit mind. 2 1/2 - 10 Jahre

Laborbefund	Patientenzahl	davon	
		Rezidive	in % = absolute Rezidivrate
Phosphatasen erhöht	13	9	69 %
Phosphatasen normal	124	37	30 %
	137	46	34 %

Anläßlich der Nachsorgeuntersuchungen wurden die Phosphatasenwerte ebenfalls gemessen. Lediglich bei 12 Patienten fehlten in den Krankenunterlagen jegliche Angaben hierüber. Bei den verbleibenden 142 der insgesamt 154 Patienten wurden in 38 Fällen (= 27 %) während der Nachkontrollen erhöhte Laborwerte registriert. Bei 31 dieser 38 Patienten kam es im weiteren Verlauf zu einer Tumprogression (= 82 %). Bei den restlichen 7 Patienten konnte bis zum Abschluß dieser Studie ein Fortschreiten der Tumorerkrankung noch nicht definitiv nachgewiesen werden. Bei 2 wurde jedoch bereits der Verdacht einer Metastasierung geäußert.

Tabelle 18: Rezidivhäufigkeit in bezug auf erhöhte Phosphatasenwerte nach Strahlentherapie
- Beobachtungszeit mind. 1 1/2 - 10 Jahre

Patienten mit erhöhten Laborwerten	davon			
	leben ohne Tumorprogression	gestorben ohne Tumorprogression	leben mit Tumorprogression	gestorben mit Tumorprogression
38 von 142 = 27 %	5 davon 1 V.a.	2 davon 1 V.a.	4	27
	insgesamt ohne Tumorprogression		insgesamt mit Tumorprogression	
	7 = 18 % davon 2 V.a.		31 = 82 %	

Über die zeitliche Korrelation zwischen dem Auftreten erhöhter Phosphatasenwerte und einem klinisch erkennbaren Metastasierungsbeginn können jedoch keine zuverlässigen Angaben gemacht werden, da der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Nachsorgeuntersuchungen oft zu groß war.

III. A. 6.b) Beziehung zwischen Rezidivhäufigkeit und Kontrollbiopsieergebnissen

Kontrollbiopsien wurden nicht systematisch durchgeführt. Insgesamt wurden bei 30 Patienten Biopsien vorgenommen. Bei 21 Personen liegen dabei histologische, bei 9 nur zytologische Untersuchungen vor.

Bei 24 Patienten erfolgte die Biopsie später als 12 Monate nach Bestrahlungsabschluß. Davon wurden 15 als negativ (= 62,5 %), 9 als positiv (= 37,5 %) gewertet.

Bei 6 Patienten wurde die Biopsie vor Ablauf von 12 Monaten durchgeführt. Hier waren 3 Fälle negativ, 3 positiv.

Tabelle 19: Kontrollbiopsieergebnisse nach Strahlentherapie

Patientenzahl	Biopsieergebnisse	
	positiv Patienten (in %)	negativ Patienten (in %)
30	12 40 %	18 60 %

In Tabelle 20 wird die Beziehung zwischen den ursprünglichen Tumorstadien und den Biopsieergebnissen dargestellt, während in Tabelle 21 der Einfluß des Malignitätsgrades auf diese Ergebnisse aufgezeigt wird. Danach hat das primäre T-Stadium keinen Einfluß auf die Biopsieergebnisse, während der Malignitätsgrad diese beeinträchtigt.

Tabelle 20: Beziehung zwischen ursprünglichem Tumor-
stadium und Kontrollbiopsieergebnis

Tumor- stadium	Patienten- zahl	Biopsieergebnisse			
		negativ Patienten (in %)		positiv Patienten (in %)	
T0,T1,T2	17	10	59 %	7	41 %
T3,T4	13	8	62 %	5	38 %
	30	18	60 %	12	40 %

Tabelle 21: Beziehung zwischen ursprünglichem Maligni-
tätsgrad und Kontrollbiopsieergebnis

Maligni- täts- grad	Patienten- zahl	Biopsieergebnisse			
		negativ Patienten (in %)		positiv Patienten (in %)	
G 1	11	10	91 %	1	9 %
G 2	5	3	60 %	2	40 %
G 3	14	5	36 %	9	64 %
	30	18	60 %	12	40 %

In Tabelle 22 wird der Einfluß des Biopsieergebnisses auf die absolute Rezidiv- bzw. Rezidivfreiheitsrate untersucht, wobei der Gesamtbeobachtungszeitraum zugrunde gelegt wurde.

Tabelle 22: Absolute Rezidiv- bzw. Rezidivfreiheitsrate
in bezug auf das Kontrollbiopsieergebnis
- Beobachtungszeit mind. 1 1/2 - 10 Jahre

Biopsie- ergeb- nis	Pati- en- ten- zahl	davon			
		leben ohne Tumorpro- gression	gestorben ohne Tumor- progression	leben mit Tumorpro- gression	gestorben mit Tumor- progression
negativ	18	11	2	1	4
		insgesamt ohne Tumor- progression		insgesamt mit Tumorprogression	
		13 = 72 %		5 = 28 %	
positiv	12	4	2	-	6
		insgesamt ohne Tumor- progression		insgesamt mit Tumorprogression	
		6 = 50 %		6 = 50 %	

Der mittlere Tumorprogressionsbeginn lag in beiden Gruppen bei ca. 3 Jahren.

Werden nur die 24 Patienten berücksichtigt, bei denen die Biopsie später als 12 Monate durchgeführt wurde, so registrierten wir bei 6 der 9 positiven Fälle eine Tumorprogression (= 67 %), während es nur bei 5 der 15 negativen Fälle zu einem Fortschreiten des Tumorleidens kam (= 33 %). Bei negativem Kontrollbiopsieergebnis scheint somit die Wahrscheinlichkeit, rezidivfrei zu bleiben, größer zu sein als bei positivem Befund.

III. B. Radiogene Komplikationen

III. B. 1. Gradeinteilung zur Beurteilung des Schweregrades von Komplikationen

In Anlehnung an die von Pilepich (1981) verwendete Klassifikation zur Beurteilung des Schweregrades von Komplikationen wurde folgende Gradeinteilung zugrunde gelegt:

- Grad I: Vorübergehende, geringfügige Symptome, die mehr eine Reaktion auf die Bestrahlung als eine Komplikation darstellen. Die Grad I-Morbidität wird hier nicht weiter berücksichtigt.
- Grad II: Belastende und persistierende oder sich wiederholende Symptome, die längere medizinische Behandlung oder gelegentlich eine kurze Hospitalisierung zur Abklärung der Beschwerden und/oder kleine chirurgische Eingriffe (z.B. Urethrotomie oder transurethrale Resektion) erfordern.
- Grad III: Komplikationen, die größere chirurgische Eingriffe (z.B. Colostomie) oder einen längeren Krankenhausaufenthalt erfordern.
- Grad IV: Fatale Komplikationen

Ferner wurde nach vorgenannter Gradeinteilung auch eine Untergliederung in akute und chronische Komplikationen vorgenommen. Dabei wurden Beschwerden als chronisch eingestuft, wenn sie, vom Bestrahlungsende an gerechnet, länger als 6 Monate andauerten oder erst nach 6 Monaten auftraten.

Zur Verdeutlichung der Gradeinteilung werden die verschiedenen Komplikationen nachfolgend gesondert aufgeführt.

III. B. 2.a) Art und Häufigkeit akuter Komplikationen

Akute Komplikationen von seiten des Urogenitaltraktes traten in 14 Fällen auf, wobei 13 dem Grad II und 1 dem Grad III zugeordnet wurden:

Grad II:

schwere Dysurie, die eine Bestrahlungsunterbrechung erforderte	12 Patienten
--	--------------

schwere Dysurie mit Ureteraufstau	<u>1 Patient</u>
	13 Patienten

Grad III:

schwere Dysurie, die zum Abbruch der Bestrahlung führte und schließlich bei signifikanter Bakteriurie zum septischen Schock	1 Patient
---	-----------

14 Patienten

Akute Komplikationen von seiten des Darmes wurden bei 7 Patienten beobachtet:

Grad II:

schwere Diarrhoe, die eine Bestrahlungs- 7 Patienten unterbrechung erforderte

III. B. 2.b) Art und Häufigkeit chronischer Komplikationen

Chronische Komplikationen von seiten des Urogenitaltraktes wurden bei 34 Patienten registriert, wobei 33 dem Schweregrad II, 1 dem Grad IV zugeordnet wurden. Von diesen 34 Patienten hatten 5 bereits akute Grad II-Komplikationen, während es sich bei 29 Patienten um eine Neuerkrankung handelt.

Grad II:

Urethrastriktur	12 Patienten
hämorrhagische Cystitis	8 Patienten
Dysurie, die TUR erforderte	7 Patienten
Pollakisurie, die TUR erforderte	2 Patienten.
partielle Harninkontinenz	3 Patienten
Blasenhalstenose, die wiederholte Eingriffe erforderte	1 Patient
	33 Patienten

Grad IV:

hämorrhagische Blasentamponade, die nach operativem Eingriff zum Tode führte	1 Patient
	34 Patienten

Chronische Komplikationen von seiten des Darmes traten bei 16 Patienten auf, wobei 13 dem Grad II, 2 dem Grad III und 1 dem Grad IV zugeordnet wurden. Aus dieser Gruppe hatte nur 1 Patient akute Komplikationen während der Bestrahlungsphase, während es sich bei den restlichen 15 Patienten um Neuerkrankungen handelte.

Grad II:

hämorrhagische Proktitis	8 Patienten
ulceröse Sigmoiditis	1 Patient
Proktosigmoiditis	2 Patienten
Strahlenulcus mit Sigmastenose	1 Patient
Rektumstenose mit hämorrhagischer Proktitis	1 Patient
	13 Patienten

Grad III:

schwere therapieresistente hämorrhagische Proktitis, die endständigen Anus praeter erforderte	1 Patient
gedeckte Perforation einer Ileumschlinge, die zum Ileus führte und eine Ileotransversostomie nötig machte	1 Patient
	2 Patienten

Grad IV:

gedeckte Perforation des Rektums, die zum Ileus führte, wobei der Patient nach operativem Eingriff verstarb	1 Patient
---	-----------

III. B. 2.c) Zusammenfassung akuter und chronischer Komplikationen

Tabelle 23: Zusammenfassung akuter und chronischer Komplikationen von seiten des Urogenital- und Darmtraktes

Loka- lisa- tion	Kompli- kation	insgesamt Pat. in %	davon Schweregrade		
			Grad II Pat. in %	Grad III Pat. in %	Grad IV Pat. in %
Blase	akut	14 9 %	13 8 %	1 <1 %	- -
Darm	akut	7 5 %	7 5 %	- -	- -
		21 14 %	20 13 %	1 <1 %	- -
Blase	chronisch	34 22 %	33 21 %	- -	1 <1 %
Darm	chronisch	16 10 %	13 8 %	2 1 %	1 <1 %
		50 32 %	46 30 %	2 1 %	2 1 %

Bei 4 von 154 Patienten traten somit chronische schwere Grad III und IV-Komplikationen auf. Dies entspricht einer Morbiditätsrate von 3 % für schwere Komplikationen. Chronische leichtere Grad II-Komplikationen traten dagegen in 32 % der Fälle auf.

III. B. 3.a) Abhängigkeit chronischer Komplikationen
von der Höhe der Bestrahlungsdosis

Aus den folgenden Tabellen 24, 25, 26 und 27 ist ersichtlich, wie viele Patienten mit welcher Dosis bestrahlt wurden und wie hoch die jeweiligen Komplikationsraten sind. Dabei wurden die Komplikationsraten sowohl auf die nach Orton und Ellis (1973) umgerechneten Äquivalenzdosen des Beckens als auch der Prostata bezogen.

Es zeigt sich, daß mit steigender Bestrahlungsdosis vor allem die Urogenitalkomplikationen zunehmen. Bei den Darmkomplikationen konnten innerhalb der Dosenbereiche, die an unserem Krankenhaus verwendet wurden, keine wesentlichen Veränderungen der Morbiditätsraten bei steigender Dosis festgestellt werden.

Wie aus Tabelle 12 und 13 hervorging, konnte bei unseren Patienten die absolute Rezidivrate durch Anwendung höherer Bestrahlungsdosen nicht gesenkt werden, während andererseits jedoch die Morbiditätsrate steigt. Es scheint daher wenig sinnvoll zu sein, höhere Dosen als 4800 rd auf das Becken bzw. 7200 rd auf die Prostata einzustrahlen.

Tabelle 24: Abhängigkeit chronischer Urogenital-Komplikationen von der Höhe der Äquivalenzdosis des Beckens

Äquival.- dosis des Beckens in rd	Patienten	davon Urogenital-Komplikationen			
		Grad II Pat.	Grad III Pat.	Grad IV Pat.	insgesamt Pat. in %
≤ 4800	117	22	-	1	23 20 %
> 4800 ≤ 5200	23	9	-	-	9 39 %
> 5200 < 5600	3	2	-	-	2 67 %
≥ 5600	9	-	-	-	- -
	152	33	-	1	34 22 %
≤ 4800	117	22	-	1	23 20 %
> 4800	35	11	-	-	11 31 %
	152	33	-	1	34 22 %

Tabelle 25: Abhängigkeit chronischer Urogenital-Komplikationen von der Höhe der Prostata-Äquivalenzdosis

Prostata- Äquival.- dosis in rd	Patienten	davon Urogenital-Komplikationen			
		Grad II Pat.	Grad III Pat.	Grad IV Pat.	insgesamt Pat. in %
≤ 7200	123	22	-	1	23 19 %
> 7200 < 7600	25	11	-	-	11 44 %
≥ 7600	6	-	-	-	- -
	154	33	-	1	34 22 %
≤ 7200	123	22	-	1	23 19 %
> 7200	31	11	-	-	11 35 %
	154	33	-	1	34 22 %

Tabelle 26: Abhängigkeit chronischer Darmkomplikationen
von der Höhe der Becken-Äquivalenzdosis

Becken- Äquival.- dosis in rd	Pati- en- ten	davon Darmkomplikationen			
		Grad II Pat.	Grad III Pat.	Grad IV Pat.	insgesamt Pat. in %
≤ 4800	117	11	1	-	12 10 %
> 4800 ≤ 5200	23	1	-	-	1 4 %
> 5200 < 5600	3	-	1	-	1 33 %
≥ 5600	9	1	-	1	2 11 %
	152	13	2	1	16 11 %
≤ 4800	117	11	1	-	12 10 %
> 4800	35	2	1	1	4 11 %
	152	13	2	1	16 11 %

Tabelle 27: Abhängigkeit chronischer Darmkomplikationen
von der Höhe der Prostata-Äquivalenzdosis

Prostata- Äquival.- dosis in rd	Pati- en- ten	davon Darmkomplikationen			
		Grad II Pat.	Grad III Pat.	Grad IV Pat.	insgesamt Pat. in %
≤ 7200	123	12	1	1	14 11 %
> 7200 < 7600	25	1	-	-	1 4 %
≥ 7600	6	-	1	-	1 17 %
	154	13	2	1	16 10 %
≤ 7200	123	12	1	1	14 11 %
> 7200	31	1	1	-	2 6 %
	154	13	2	1	16 10 %

III. B. 3.b) Abhängigkeit chronischer Komplikationen von der Bestrahlungsmethode

Wie bereits auf Seite 17 und 18 erwähnt, wurde in den vergangenen 10 Jahren die praktizierte Bestrahlungsmethode 3-mal modifiziert. Hiervon erhoffte man sich vor allem eine Reduzierung der Darmkomplikationen.

Bei den 33 Patienten, die zwischen 1974 - 1976 bestrahlt wurden, registrierten wir 3 Darmkomplikationen (= 9 %). Bei dieser Gruppe erfolgte keine Splittung der Gesamtbeckendosis, die Einzeldosis betrug 300 rd.

Bei den 106 Patienten, die zwischen 1977 - 1981 behandelt wurden, traten in 13 Fällen Darmkomplikationen auf (= 12 %). Die Einzeldosis betrug hier ebenfalls 300 rd, die Gesamtbeckendosis wurde jedoch gesplittet.

Zwischen diesen beiden o.g. Bestrahlungsmethoden konnte somit innerhalb der bei uns verwendeten Dosenbereiche keine Reduzierung der Morbiditätsraten festgestellt werden.

Bei der kleinen Gruppe von 13 Patienten, die im letzten Jahr dieser Studie therapiert wurden, betrug die Einzeldosis nur 200 rd, die Gesamtbeckendosis wurde gesplittet. Hier traten bis jetzt noch keine chronischen Darmkomplikationen auf, obwohl diese, wie aus Tabelle 28 ersichtlich, in der Mehrzahl der Fälle bereits innerhalb eines Jahres nach Bestrahlungsabschluß auftreten. Längere Beobachtungszeiten und größere Patientenzahlen werden in Zukunft zeigen, ob durch diese Methode tatsächlich niedrigere Morbiditätsraten erzielt werden können.

III. B. 3.c) Komplikationsbeginn

Nach unseren Untersuchungen (siehe Tabelle 28) lag in der Mehrzahl der Fälle der Beginn chronischer Darmkomplikationen innerhalb eines Jahres nach Bestrahlungsabschluß. Chronische Urogenital-Komplikationen dagegen manifestierten sich in über der Hälfte der Fälle erst später als 1 Jahr nach Abschluß der Bestrahlung.

Tabelle 28: Manifestationszeitpunkt chronischer Urogenital- und Darmkomplikationen

Lokalisation/ Schweregrad der Komplikation	Patientenzahl	Komplikationsbeginn	
		< 1 Jahr Patienten	> 1 Jahr Patienten
<u>Blase</u>			
Grad II	33	15	18
Grad IV	1	1	-
	34	16 (= 47 %)	18 (= 53 %)
<u>Darm</u>			
Grad II	13	12	1
Grad III	2	1	1
Grad IV	1	1	-
	16	14 (= 88 %)	2 (= 12 %)

III. B. 4.a) Mögliche prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Urethrastrikturen

Bei unseren Patienten wurden im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen 12 Urethrastrikturen diagnostiziert, die durch kleine chirurgische Eingriffe wie Dilatation, Urethrotomie oder TUR therapiert werden mußten. Eine Dosiswirkungsbeziehung konnte bei diesen Patienten nicht festgestellt werden. 10 der 12 Strikturen traten jedoch bei Personen auf, bei denen entweder eine TUR vorausging, oder eine suprapubische Prostatektomie durchgeführt wurde. Auch bei jenen Patienten, bei denen es während der Bestrahlung zu akuten Urogenital-Komplikationen kam, traten häufiger Urethrastrikturen auf.

Tabelle 29: Mögliche prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Urethrastrikturen

mögliche prädisponierende Faktoren	Patientenzahl	davon Urethrastrikturen	
		Anzahl	in %
Dosis auf die Prostata:			
≤ 7200 rd	123	12	10 %
> 7200 rd	31	0	-
Dosis auf das Becken:			
≤ 4800 rd	117	12	10 %
> 4800 rd	35	0	-
akute Blasenbeschwerden während der Bestrahlung	14	3	21 %
Bestrahlung bei liegendem Katheter	6	0	-
vorausgegangene suprapubische Prostatektomie	7	1	14 %
vorausgegangene TUR	82	9	11 %
- davon mehr als 1 TUR	16	2	12 %
keine TUR vorausgegangen	65	2	3 %

III. B. 4.b) Mögliche prädisponierende Faktoren für
das Auftreten von hämorrhagischen
Cystitiden

Von den 8 Fällen einer diagnostizierten hämorrhagischen Cystitis traten 4 innerhalb eines Jahres, 4 dagegen erst später als 1 Jahr nach Bestrahlungsabschluß auf. Prädisponierende Faktoren konnten hier nicht gefunden werden.

III. B. 4.c) Mögliche prädisponierende Faktoren für
das Auftreten von Grad III und IV -
Komplikationen

Insgesamt traten 3 schwere Darmkomplikationen auf (3 von 154 Patienten = 2 %).

Bei 2 dieser Fälle kam es laut Operationsbericht nach gedeckter Perforation einer im Bestrahlungsbereich liegenden Darmschlinge zum Ileus, der in einem Fall zum Tode des Patienten führte, im anderen Fall eine Ileotransversostomie notwendig machte. Beide Patienten wurden im 1. Jahr dieser Studie therapiert, in dem noch mit höheren Dosen bestrahlt wurde.

Bei dem Todesfall betrug die Dosis 5800/7000 rd auf das Becken bzw. die Prostata, zudem lag die Feldgröße mit 20/14 cm (a/p) über der Durchschnittsfeldgröße von 16/16 cm. Im anderen Fall war die Dosis mit 5600/7900 rd ebenfalls sehr hoch, die Feldgröße lag hier jedoch im Normbereich. Der Zeitabstand zwischen Bestrahlungsende und Erkrankungsbeginn betrug 1 1/2 bzw. 3 Jahre.

Durch niedrigere Bestrahlungsdosen, wie sie in den späteren Jahren verwendet wurden, können wahrscheinlich derartige schwere Komplikationen verhindert werden.

Bei dem dritten Patienten mit schwerer Darmkomplikation mußte wegen therapieresistenter hämorrhagischer Proktitis ein endständiger Anus praeter angelegt werden. Bereits während der Bestrahlungsperiode trat bei ihm eine schwere Proktitis auf, die eine Bestrahlungsunterbrechung von 4 Wochen notwendig machte. Die Strahlendosis lag hier in dem am häufigsten verwendeten Bereich von 4800/7200 rd auf das Becken bzw. die Prostata.

Eine schwere Urogenital-Komplikation (Grad IV) wurde in 1 Fall registriert (1 von 154 Patienten = 1 %). Bei dem Versuch, die Blutungsquelle in der Blase durch Koagulation zu beseitigen, kam es zu einer Blasenperforation, die letztlich nicht beherrscht werden konnte und zum Tode führte. Prädisponierende Faktoren konnten hier nicht festgestellt werden.

IV. Diskussionsbeiträge

IV. 1. a) Bestrahlungsvolumen:

Prostata bzw. Prostata plus Beckenlymphknoten - Allgemeine Überlebens- und Rezidivfreiheits- raten in bezug auf die jeweiligen Bestrah- lungsvolumina

Mehrere in den vergangenen Jahren veröffentlichte Studien konnten keine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate bzw. 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate durch Einbeziehung der Beckenlymphknoten in das Bestrahlungsvolumen nachweisen: Hill (1974), Lipsett (1976), Harisiadis (1978), Bagshaw (1979), Leibel (1984), Kurup (1984), Rosen (1985).

Da an unserem Krankenhaus keine Kontrollgruppe mitgeführt wurde, bei der über sogen. "kleine Felder" nur die Prostata und das unmittelbar angrenzende Gewebe bestrahlt wurden, so besteht nur die Möglichkeit, unsere Ergebnisse mit denen anderer Studien zu vergleichen (s. Tabelle 30). Hier sollte jedoch bedacht werden, daß ein Vergleich verschiedener Studien miteinander stets mit Mängel behaftet ist. Unterschiedliche Bestrahlungseinrichtungen und Bestrahlungstechniken sowie statistische Auswertungsmethoden, verschieden lange Beobachtungszeiten sowie die Vollständigkeit von Verlaufsbeobachtungen, unterschiedliche Patientenzusammensetzungen und Stadieneinteilungen spielen hierfür eine Rolle.

Tabelle 30: Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten verschiedener Studien

Studie	Bestrahlungsvolumen			
	Prostata		Becken + Prostata	
	Tumor- stadium	5-Jahres- Überle- bensrate	Tumor- stadium	5-Jahres- Überle- bensrate
Hill (1974)	-	-	alle Stadien	64 %
Bagshaw (1978)	alle Stadien	63 %	-	-
Sell (1984)	-	-	alle Stadien	52 %
eigene Studie	-	-	alle Stadien	58 %
Harisiadis (1978)	A + B	92 %	A + B	83 %
	C	64 %	C	53 %
Bagshaw (1978/1979)	A + B	75 %	A + B	78 %
	C	52 %	C	60 %
van der Werf-Messing (1984)	haupt- sächlich: T3, T4	50 %	-	-
eigene Studie	-	-	T0, T1, T2	69 %
	-	-	T3, T4	47 %

Tabelle 31: Vergleich der 5-Jahres-Rezidivfreiheitsraten verschiedener Studien

Studie	Bestrahlungsvolumen			
	Prostata		Becken + Prostata	
	Tumor-stadium	5-Jahres-Rezidiv-freiheits-rate	Tumor-stadium	5-Jahres-Rezidiv-freiheits-rate
Bagshaw (1978)	B	67 %	-	-
	C	44 %		
Mc. Gowan ^{*)} (1981)	A bis B2 ¹	80 %	A bis B2 ¹	70 %
	B2 ² bis C	35 %	B2 ² bis C	63 %
	alle Stadien	69 %	alle Stadien	66 %
Perez (1983)	-	-	B	75 %
			C	55 %
van der Werf-Messing (1984)	T 3	51 %	-	-
	T 4	36 %		
eigene Studie	-	-	T0,T1,T2	74 %
			T3,T4	51 %
			alle Stadien	62 %

^{*)} Anmerkung: Die von Mc. Gowan vorgenommene Unterteilung des Stadiums B in 4 Untergruppen (B1, B2¹, B2², B2³) wird in den anderen Studien als Stadium B geführt.

IV. 1. b) Absolute Überlebens- bzw. Rezidivfreiheitsraten
genau 60 Monate nach Therapiebeginn in bezug
auf verschiedene Bestrahlungsvolumina

Ein noch deutlicherer Vergleich der Werte ist möglich, wenn man die absoluten Überlebens- bzw. Rezidivfreiheitsraten für all jene Patienten ermittelt, die tatsächlich einem 5-Jahres-Risiko ausgesetzt waren. In Tabelle 32 werden unsere Ergebnisse mit denen der Bagshaw-Studie (1975) verglichen. Bei Bagshaw zählten 174 Patienten zu dieser Gruppe, bei uns waren es 88 der insgesamt 154 Patienten.

Obwohl Bagshaw (1975) nur die Prostata und das unmittelbar angrenzende Gewebe bestrahlte, während an unserem Krankenhaus über sogen. "große Felder" Becken und Prostata bestrahlt wurden, traten bei beiden Studien ungefähr gleich viele Rezidivfälle auf. Bagshaw registrierte dabei eine Rezidivrate von 33 %, bei uns von 35 %. Auch die einzelnen Untergruppen in Tabelle 32 gleichen sich.

Tabelle 32: Bestandsaufnahme der Patienten, die vor genau 60 Monaten bestrahlt wurden

Befund nach 60 Monaten/ Tumorstadium	Bagshaw-Studie (1975) Pat. in %	eigene Studie (1985) Pat. in %
<u>leben ohne oder mit Tumornachweis:</u>		
T0,T1,T2	63 73 %	26 70 %
T3,T4	41 47 %	23 45 %
<u>gestorben ohne oder mit Tumornachweis:</u>		
T0,T1,T2	23 27 %	11 30 %
T3,T4	47 53 %	28 55 %
<u>leben ohne Tumor- nachweis</u>		
T0,T1,T2	60 70 %	23 62 %
T3,T4	33 37 %	15 29 %
<u>gestorben ohne Tu- mornachweis</u>		
T0,T1,T2	12 14 %	6 16 %
T3,T4	11 13 %	13 26 %
<u>leben mit Tumor- progression</u>		
T0,T1,T2	3 3 %	3 8 %
T3,T4	8 9 %	8 16 %
<u>gestorben mit Tumor- progression</u>		
To,T1,T2	11 13 %	5 14 %
T3,T4	36 41 %	15 29 %
nachweisbare Rezidive insgesamt	58 33 %	31 35 %

Auf Grund der in den Tabellen 30, 31 und 32 zusammengefaßten Ergebnisse muß daher gesagt werden, daß der Nachweis einer Verbesserung der Überlebens- bzw. Rezidivfreiheitsraten durch Einschluß der Beckenlymphknoten in das Bestrahlungsvolumen bis jetzt noch nicht eindeutig erbracht werden konnte. Bis jetzt stellte lediglich Mc. Gowan eine Verbesserung bei Anwendung großer Bestrahlungsfelder fest.

Mc. Gowan's Untersuchungen (1981) weisen jedoch einige Besonderheiten auf: Das Stadium B2 (2) und B2 (3) seiner Studie von 1981 war in der vorangegangenen Studie von 1980 noch als Stadium B2 (2) zusammengefaßt. In dieser Studie von 1980 registrierte Mc. Gowan trotz gleicher Bestrahlungsmethode für dieses B2 (2)-Stadium eine 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate von nur 38 %, während er für das fortgeschrittenere C-Stadium eine 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate von ca. 60 % ermittelte. Bei einer Zusammenfassung der Stadien B2 (2), B2 (3) und C zu einer Gruppe (Studie von 1981) ist somit das Gesamtergebnis abhängig von dem prozentualen Verhältnis der einzelnen Stadien zueinander. Dieses prozentuale Verhältnis war jedoch bei der Patientengruppe ungünstiger, die über "kleine Felder" bestrahlt wurde. Die höhere Rezidivfreiheitsrate für Patienten, die über "große Felder" bestrahlt wurden, könnte somit teilweise auch auf diesen Umstand zurückzuführen sein.

IV. 1. c) Morbiditätsrate in bezug auf das jeweilige Bestrahlungsvolumen

Nur in wenigen Studien wird eine Abstufung der Nebenwirkungen der Strahlentherapie in verschiedene miteinander vergleichbare Schweregrade vorgenommen. In Tabelle 33 wurde der Versuch unternommen, nur jene Studien aufzuführen, bei denen die Einteilung von Komplikationen in Schweregrade ungefähr der von uns verwendeten Gradeinteilung nach Pilepich (1981) entspricht.

Tabelle 33: Gesamtmorbiditätsrate in bezug auf das jeweilige Bestrahlungsvolumen (Grad II, III und IV-Komplikationen)

Studie	Gesamtmorbiditätsrate bei Bestrahlungsvolumen	
	Becken + Prostata "große Felder"	Prostata "kleine Felder"
Pilepich (1981)	24 %	-
Pino y Torres (1981)	22 %	-
Ziegler (1984)	21 %	-
van der Werf-Messing (1984)	-	24 %
Rosen (1985)	42 %	27 %
eigene Studie (1985)	32 %	-

Rosen (1985) stellte somit eine deutliche Zunahme der Komplikationsraten bei größeren Bestrahlungsfeldern fest: 27 % bei "kleinen Feldern" gegenüber 42 % bei "großen Feldern". Insbesondere stellte er eine deutliche Steigerung

bei den "signifikanten" Nebenwirkungen fest (1,6 % gegenüber 8,7 %). Bedeutende Unterschiede konnten bei den anderen Studien nicht registriert werden. Auch die Autoren Mc. Gowan (1981) und Neglia (1977) berichteten nur von einer geringen Erhöhung der Morbiditätsrate bei steigender Feldgröße.

Die Gesamtmorbiditätsrate für unsere Patienten ist mit 32 % relativ hoch. Dies dürfte neben unterschiedlicher Bewertungskriterien vor allem auch auf die relativ hohen Gesamtdosen zurückzuführen sein, die in den ersten Jahren unserer Therapie eingestrahlt wurden. Die Urogenital-Komplikationen steigen nämlich nach unseren Untersuchungen bei einer Prostata-Äquivalenzdosis von mehr als 7200 rd erheblich an. Auch die Höhe der Einzeldosis von 300 rd, die in der Mehrzahl der Fälle verabreicht wurde, dürfte für die Höhe der Morbiditätsrate ebenfalls mitverantwortlich sein. Seit der Reduzierung der Gesamt- sowie der Einzeldosis in den letzten Jahren konnte eine Senkung der Morbiditätsrate festgestellt werden. Um hierüber jedoch aussagekräftige Angaben machen zu können, müssen größere Patientenzahlen und längere Beobachtungszeiten diese positive Entwicklung noch bekräftigen. Wie weit jedoch die Gesamtdosis gesenkt werden kann, ohne gleichzeitig die Rezidivrate wieder zu erhöhen, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

IV. 2. a) Prognostischer Wert erhöhter Phosphatasenwerte

Bei unseren Patienten zeigte sich, daß Personen mit erhöhten Laborwerten ein größeres Metastasierungsrisiko und damit eine niedrigere Rezidivfreiheitsrate haben als Patienten mit normalen Laborwerten.

Bei den Patienten, bei denen die Phosphatasenwerte bereits vor Bestrahlungsbeginn erhöht waren, traten später doppelt so viele Rezidive auf (9 von 13 Patienten = 69 %) als in jener Personengruppe mit vorher normalen Laborwerten (37 von 124 Patienten = 30 %).

Auch bei den 38 Patienten, bei denen im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen erhöhte Phosphatasenwerte gemessen wurden, kam es in der Mehrzahl der Fälle zu einem Fortschreiten des Tumorleidens, nämlich in 31 Fällen (= 82 %).

Es wird hier jedoch nochmals darauf hingewiesen, daß bei unseren Untersuchungen sowohl die alkalische und/oder die saure und/oder die Prostata-Phosphatase berücksichtigt wurden. Dabei wurden nur jene Laborwerte als erhöht gewertet, die über 25 % des Normalwertes lagen.

Andere Untersucher stellten dagegen eine enge Beziehung fest zwischen erhöhtem Plasmaspiegel der sauren Phosphatase und der Rezidivhäufigkeit bzw. der Überlebensrate: Yam (1974), Harisiadis (1978). Pino y Torres (1981) registrierte eine Rezidivfreiheitsrate bei erhöhter saurer Phosphatase von 51,4 % gegenüber 83,5 % bei Normalwert. Leibel (1984) beobachtete eine Rezidivhäufigkeit von 52,6 % bei erhöhtem Wert der sauren Phosphatase gegenüber 33,2 % bei Normalwert.

Bagshaw (1975) konnte dagegen bei seinen 27 untersuchten Patienten keinen Zusammenhang zwischen prätherapeutisch erhöhten sauren Phosphatasewerten und späterer Rezidivhäufigkeit feststellen. Seine Beobachtungszeit lag jedoch nur zwischen 1 - 26 Monaten.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die von van der Werf-Messing (1978) festgestellte zeitliche Korrelation zwischen dem Auftreten eines "Tumorindikators" und dem klinisch erkennbaren Nachweis einer Tumorprogression. Nach ihren Untersuchungen ist die saure Prostata-Phosphatase der hierfür am häufigsten vorkommende Indikator. Van der Werf-Messing fand dabei, daß die Zeitspanne zwischen dem Auftreten eines Tumorindikators und dem klinisch erkennbaren Nachweis einer Tumorprogression beträchtlich sein kann. Nur in 15 % der Fälle trat ein Indikator gleichzeitig mit dem Metastasierungsnachweis auf, während in 50 % der Fälle dies erst innerhalb eines Jahres nach Erscheinen des Indikators gelang. 5 % waren jedoch trotz Indikator noch nach mehr als 2 Jahren frei von Metastasen.

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, daß erhöhte Phosphatasenwerte nicht notwendigerweise eine Metastasierung bedeuten, daß jedoch bei dieser Patientengruppe die Rezidivgefahr erheblich größer ist. Bei Auftreten erhöhter Laborwerte scheinen daher kurzfristigere Kontrollen sinnvoll zu sein, um gegebenenfalls schneller gezielt eingreifen zu können (z. B. mit Hormontherapie).

IV. 2. b) Prognostischer Wert positiver Lymphographiefunde

Verschiedene Untersucher (s. Tabelle 34 und 35) stellten bei lymphadenektomierten Patienten fest, daß sowohl mit zunehmendem Tumorstadium als auch mit steigendem Malignitätsgrad der Prozentsatz positiver Lymphknotenbefunde

wächst. Dieser Zusammenhang konnte auch bei unseren Patienten festgestellt werden, bei denen der Lymphknotenstatus in der Mehrzahl der Fälle durch Lymphographie ermittelt wurde.

Tabelle 34: Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in bezug auf die Tumorgröße, diagnostiziert durch Lymphadenektomie bzw. bei der eigenen Studie durch Lymphographie und/oder Computertomogramm

Studie	Gesamt-patienten-zahl	davon Lymphknotenmetastasen in % bei Tumorstadium			
		T 1	T 2	T 3	T 4
Hilaris (1977)	208	9 %	40 %	65 %	59 %
Fowler (1981)	300	7 %	43 %	60 %	-
Batata (1983)	606	18 %	49 %	60 %	100 %
eigene Studie	132	0 %	17 %	37 %	58 %

Tabelle 35: Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in bezug auf den Malignitätsgrad, diagnostiziert durch Lymphadenektomie bzw. bei der eigenen Studie durch Lymphographie und/oder Computertomogramm

Studie	Gesamt-patienten-zahl	davon Lymphknotenmetastasen in % bei Malignitätsgrad		
		G 1	G 2	G 3
Ray (1976)	50	18 %	26 %	55 %
Fowler (1981)	245	27 %	45 %	70 %
Batata (1983)	606	15 %	41 %	63 %
eigene Studie	129	10 %	21 %	44 %

Die weitaus ungünstigere 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate (s. Tabelle 5) von nur 38 % für die N⁺-Gruppe gegenüber 70 % für die NO-Gruppe zeigt, daß ein bereits lymphographisch erkennbarer positiver Befund die Prognose für den weiteren Erkrankungsverlauf erheblich verschlechtert.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Lipsett (1976). Er stellte bei seinen Untersuchungen fest, daß Patienten mit lymphographisch positiven Befunden eine höhere Letalitätsrate (34 %) haben als jene mit negativen Ergebnissen (10 %).

Die Lymphographie ist somit trotz der bekannten Einschränkungen (fehlende Darstellung der 1. Lymphknotenstation, Mindestgröße nachweisbarer Defekte von 5 mm) ein aussagekräftiger Indikator für die Prognose.

Die Bedeutung positiver Lymphknoten wurde auch von anderen Untersuchern herausgestellt, bei denen allerdings der Befund durch Lymphadenektomie festgestellt wurde. So berichtete Rosen (1984), daß nur 10 % der Patienten mit negativen Lymphknoten Fernmetastasen entwickelten, während es 70 % bei Patienten mit positivem Befund waren. Bei Hilaris (1977), der eine interstitielle J¹²⁵-Therapie durchführte, lebten nach 5 Jahren noch 92 % der Patienten mit histologisch negativen Lymphknoten, im Gegensatz zu 46 % mit positiven Lymphknoten. Auch Bagshaw (1978) berichtete von einer niedrigeren Rezidivfreiheitsrate für Patienten mit positivem gegenüber jenen mit negativem Befund. Bagshaw stellte dabei außerdem fest, daß der mittlere klinisch erkennbare

Progressionsbeginn bei positivem Lymphknotenbefund früher ist als bei negativem Ergebnis. Einen derartigen Zusammenhang konnten wir bei unseren Patienten ebenfalls beobachten (s. Tabelle 36).

Tabelle 36: mittlerer Progressionsbeginn bei positivem bzw. negativem Lymphknotenbefund

Lymphknoten- befund	mittlerer Progressionsbeginn	
	Bagshaw-Studie (1978)	eigene Studie (1985)
NO	34,8 Monate	37 Monate
N ⁺	-	24 Monate
N 1-2	18,3 Monate	30 Monate
N 4	11,0 Monate	12 Monate

IV. 2. c) Prognostischer Wert von Kontrollbiopsie- ergebnissen

Cox und Stoffel (1977) veröffentlichten eine Aufstellung von 13 gesammelten Studien, in denen belegt wird, daß der Anteil positiver Biopsieergebnisse abhängig ist vom Intervall zwischen Bestrahlung und Biopsiezeitpunkt. Nach dieser Aufstellung fand man ein positives Ergebnis in 63 % der Fälle (84 von 133 Patienten), wenn die Biopsie innerhalb von 12 Monaten nach Bestrahlung durchgeführt wurde. Dagegen registrierte man nur mehr in 46 % der Fälle

(80 von 175 Patienten) ein positives Ergebnis bei Biopsien, die später als 12 Monate durchgeführt wurden.

Bei ihren eigenen Untersuchungen an 38 Patienten stellten Cox und Stoffel (1977) diese Beziehung ebenfalls fest. Zu dem gleichen Ergebnis, jedoch bei einer größeren Patientenzahl, kam auch van der Werf-Messing (1984). Bei beiden Studien wurden die Biopsien systematisch durchgeführt (s. Tabelle 37).

Tabelle 37: Abhängigkeit des Biopsieergebnisses vom Intervall zwischen Bestrahlung und Biopsie

Zeit nach Bestrahlung	Prozentsatz positiver Biopsien	
	Cox und Stoffel (1977) 38 Pat. (T3,T4)	van der Werf-Messing (1984) 199 Pat. (T3,T4)
6 Monate	60 %	35 %
12 Monate	37 %	33 %
18 Monate	30 %	30 %
30 Monate	19 %	20 %
60 Monate	keine Angabe	8 %

Van der Werf-Messing (1984) stellte ferner dabei fest, daß Patienten mit positiver Zytologie ein etwas höheres Metastasierungsrisiko innerhalb der ersten 3 Jahre nach Bestrahlung haben als Patienten mit negativer Zytologie. Ähnliche Ergebnisse wurden nicht nur bei unseren eigenen Untersuchungen gefunden, sondern auch von einer Reihe anderer Autoren (s. Tabelle 38). Hier muß jedoch erwähnt werden, daß es sich bei den von Perez (1980) sowie bei

unseren Patienten durchgeführten Biopsien nicht um systematische Untersuchungen handelte.

Tabelle 38: Beziehung zwischen Biopsieergebnis und Rezidivhäufigkeit

Studie	Tumor-stadium	Biopsie- ergebnis > 1 Jahr	Patien- ten- zahl	davon Rezidive Pat. in %		mittl.Be- obach- tungszeit
Cox und Stoffel (1977)	T3,T4	neg.	21	4	19 %	> 3 Jahre
		pos.	11	3	27 %	
Kurth (1977)	T3,T4	neg.	23	0	0 %	2,7 J.
		pos.	30	12	40 %	
van der Werf-Messing (1978)	T3,T4	neg.	17	2	12 %	3 Jahre
		pos.	31	10	32 %	
Perez (1980)	alle T's	neg.	11	2	18 %	> 3 Jahre
		pos.	20	11	55 %	
eigene Studie	alle T's	neg.	15	5	33 %	> 3 Jahre
		pos.	9	6	67 %	
alle zusammen		neg.	87	13	15 %	
		pos.	101	42	42 %	

Nach den Ergebnissen aus Tabelle 37 und 38 zeichnet sich folgende Tendenz ab:

1. Eine positive Zytologie kann im Laufe der Zeit negativ werden.
2. Ein positives Kontrollbiopsieergebnis zieht nicht notwendigerweise eine Tumorprogression nach sich.
3. Das Risiko einer Tumorprogression ist jedoch bei positiv bleibender Zytologie größer als bei negativer.

V. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1. Die nach der Aktuarsmethode ermittelte 5-Jahres-Überlebensrate betrug für Patienten, bei denen sich der Karzinomnachweis auf die Prostata beschränkte (Stadien T₀, T₁, T₂) 69 %. Bei Patienten, bei denen der Tumor bereits die Prostatakapsel überschritten hatte (Stadien T₃, T₄) lag sie dagegen nur mehr bei 47 % (Abb. 3).

Die entsprechende 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate für diese beiden Stadiengruppen betrug 74 % bzw. 51 % (Tabelle 4).

2. Patienten mit lymphographisch nachgewiesener Lymphknotenbeteiligung hatten eine weitaus niedrigere 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate (38 %) als jene mit negativem Lymphknotenbefund (70 %) (Tabelle 5).
3. Patienten, die zur Gruppe T₀, T₁, T₂-N₀ gehörten, wiesen die gleiche mittlere Lebenserwartung auf wie die männliche gleichaltrige Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Abb. 9).

Die 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate betrug für diese Gruppe 85 % gegenüber 32 % für die T₀, T₁, T₂-N⁺-Gruppe (Tabelle 6). Bei den fortgeschrittenen Stadien war kaum mehr ein Unterschied zwischen den 5-Jahres-Rezidivfreiheitsraten der T₃, T₄-N₀-Gruppe und der T₃, T₄-N⁺-Gruppe (48 % gegenüber 43 %) festzustellen (Tabelle 6).

4. Patienten mit hoch differenzierten Karzinomen wiesen ebenfalls die gleiche mittlere Lebenserwartung auf wie die männliche gleichaltrige Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik (Abb. 13).

Für die Stadiengruppe T0,T1,T2-G1 war die 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate mit 79 % bedeutend höher als für die T0,T1,T2-G3-Gruppe mit nur 53 %. Bei den fortgeschrittenen Tumoren konnte wiederum kein Unterschied zwischen der T3,T4-G1-Gruppe und der T3,T4-G3-Gruppe beobachtet werden. Die entsprechenden Werte lagen hier bei 55 % bzw. 51 % (Tabelle 7).

5. Die absolute Überlebensrate betrug für Patienten, die vor genau 60 Monaten bestrahlt wurden, 70 % für die Gruppe T0,T1,T2 gegenüber 45 % für die Gruppe T3,T4. Die entsprechende absolute Rezidivfreiheitsrate lag für diese beiden Stadiengruppen bei 78 % bzw. 55 % (Tabelle 8).
6. Mit der Länge der Beobachtungszeit nahm bei den T3,T4-Karzinomen auch die Höhe der absoluten Rezidivrate zu. Dieser Zusammenhang konnte bei den kleineren Stadien nicht festgestellt werden (Tabelle 9).
7. Der mittlere Progressionsbeginn lag in der Regel um so früher, je ungünstiger das primäre T-Stadium, der Malignitätsgrad und der Lymphknotenbefund waren (Tabelle 10).
8. Trat eine Tumorprogression auf, so handelte es sich in der Regel um Fernmetastasen, während der Tumor lokal weitgehend beherrscht werden konnte (Tabelle 11).
9. Die absolute Rezidivrate konnte innerhalb der bei uns verwendeten Dosenbereiche durch Anwendung höherer Bestrahlungsdosen nicht gesenkt werden.

10. Patienten, bei denen vor Bestrahlungsbeginn eine trans-urethrale Resektion durchgeführt wurde, hatten eine niedrigere 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate als jene, bei denen die Diagnose durch Stanzbiopsie abgesichert wurde (56 % gegenüber 71 %) (Abb. 18).
11. Vorangegangene Hormontherapien hatten dagegen keinen Einfluß auf den weiteren Erkrankungsverlauf (Abb. 20, Tabelle 15).
12. Bei Patienten mit erhöhten Phosphatasenwerten vor bzw. nach Strahlentherapie war die absolute Rezidivrate mehr als doppelt so hoch als für Patienten mit normalen Laborwerten (Tabelle 17 und 18).
13. Das Kontrollbiopsieergebnis scheint abhängig zu sein von dem primären Malignitätsgrad, jedoch nicht von dem primären T-Stadium (Tabelle 20 und 21).
Bei negativem Kontrollbiopsieergebnis ist die Wahrscheinlichkeit, rezidivfrei zu bleiben, größer als bei 'positivem' Befund (Tabelle 22).
14. Die Morbiditätsrate für schwere chronische Grad III- und Grad IV-Komplikationen betrug 3 %. Chronische Grad II-Komplikationen traten dagegen in 30 % der Fälle auf (Tabelle 23).
Bei den chronischen Urogenital-Komplikationen konnte eine Dosisabhängigkeit nachgewiesen werden (Tabelle 24 und 25), während bei den Darmkomplikationen innerhalb der verwendeten Dosenbereiche keine Veränderung der Morbiditätsrate bei steigender Dosis festgestellt wurde (Tabelle 26 und 27).

Chronische Darmkomplikationen beginnen in der Mehrzahl der Fälle bereits innerhalb eines Jahres nach Bestrahlungsabschluß, während chronische Blasenkomplikationen in über 50 % der Fälle erst nach 1 Jahr beginnen (Tabelle 28).

15. Im Vergleich mit anderen Studien, bei denen nur die Prostata über sogenannte "kleine Felder" bestrahlt wurde, konnten wir keine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebens- bzw. 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate durch Einschluß der Beckenlymphknoten in das Bestrahlungsfeld erzielen (Tabelle 30, 31, 32).

VI. Literaturverzeichnis

1. Bagshaw, M.A., H.S. Kaplan, R.H. Sagerman:
Linear accelerator supervoltage radiotherapy:
Radiology 85 (1965), 121-129
2. Bagshaw, M.A., G.R. Ray, J.R. Salzman, E.M. Meares, Jr.:
Extended-field radiation therapy für carcinoma of
the prostate: A progress report.
Cancer Chemotherapy Rep. 59 (1975), 165 - 173
3. Bagshaw, M.A., G.R. Ray, D.A. Pistenma, R.A. Castellino,
E.M. Meares, Jr.:
External beam radiation therapy of primary carcinoma
of the prostate.
Cancer 36 (1975), 723-728
4. Bagshaw, M.A.:
Radiation therapy for carcinoma of the prostate.
In: D.G. Skinner, J.B. de Kernion (eds): Genitourinary
cancer. Saunders, Philadelphia-London (1978), 355-379
5. Bagshaw, M.A.:
Perspectives on radiation treatment of prostate
cancer: History and current focus.
In: G.P. Murphy (Ed.). Littleton, MA, PSG Publishing
Co.: Prostatic carcinoma, 1979, 151-173
6. Barringer, B.S.:
Radium in the treatment of prostatic carcinoma.
Ann. Surg. 80 (1924), 881-884
7. Batata, M.A., R.S. Hilaris, F.C.H. Chu, S. He, P. Jain,
H.S. Lee, R. Ong, W.F. Whitmore:
Results of iodine-125 implants in prostate cancer with
or without lymph nodal involvement.
Abstract in: Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,
Volume 9, Sup. 1 (1983), 74
8. Cox, J.D., Th.J. Stoffel:
The significance of needle biopsy after irradiation
for stage C adenocarcinoma of the prostate.
Cancer 40 (1977), 156-160
9. Cutler, S.J., F. Ederer:
Maximum utilization of the life table method in
analyzing survival.
J. chron. Dis. 8 (1958), 699-712

10. Del Regato, J.A.:
Radiotherapy in the conservative treatment of operable
and locally inoperable carcinoma of the prostate.
Radiology 88 (1967), 761-766
11. Deming, C.L.:
Results of 100 cases of cancer of the prostate and
seminal vesicles treated with radium.
Surg. Gynecol. Obstet. 34 (1922), 99-118
12. Dhom, G.:
Aktuelle Probleme der Epidemiologie und Pathologie des
Prostatatacarcinoms.
Deutscher Krebskongreß 1976, Hamburg, Kongreßband,
im Druck
13. Flocks, R.H., H.D. Kerr, H.B. Elkins, D.A. Culp:
Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial
radiation with radio-active gold (Au 198): A pre-
liminary report.
J. Urol. 68 (1952), 510-522
14. Fowler, J.E., W.F. Whitmore:
The incidence and extent of pelvic lymph node metastases
in apparently localized prostatic cancer.
Cancer 47 (1981), 2941-2945
15. Franke, H.D.:
Maligne Tumoren der Prostata und der Samenblasen.
In: E. Scherer: Strahlentherapie: Radiolog. Onkologie.
Springer-Verlag 1976, S. 507-525
16. Harisiadis, L., R.J. Veenema, J.J. Senyszyn, P.J. Puchner,
P. Tretter, N.A. Romas, C.H. Chang, J.K. Lattimer,
M. Tannenbaum:
Carcinoma of the prostate: Treatment with external
radiotherapy.
Cancer 41 (1978), 2131-2142
17. Hilaris, B.S., W.F. Whitmore, M. Batata, W. Barzell:
Behavioral patterns of prostate adenocarcinoma
following an I-125 implant and pelvic node dissection.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2 (1977),
631-637
18. Hill, D.R., Q.E. Crews, P.C. Walsh:
Prostate carcinoma: Radiation treatment of the primary
and regional lymphatics.
Cancer 34 (1974), 156-160

19. Huggins, C., V.V. Hodges:
Studies on prostatic cancer - Effect of castration
of estrogen and of androgen injection on serum
phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate.
Cancer Res. 1 (1941), 293-297
20. Jewett, H.J.:
Radical perineal prostatectomy for palpable, clinically
localized, non-obstructive cancer: Experience at
the Johns Hopkins Hospital 1909 - 1963.
J. Urol. 124 (1980), 492-494
21. Klosterhalfen, H.:
Das Prostatakarzinom - Epidemiologie, Klassifizierung,
Diagnostik, Therapie.
Med. Klin. 72 (1977), 376-389, (Nr. 10)
22. Kurth, K.H., J.E. Altwein, D. Skoluda, R. Hohenfellner:
Followup of irradiated prostatic carcinoma by
aspiration biopsy.
J. Urol. 117 (1977), 615-617
23. Kurup, P., T.S. Kramer, M.S. Lee, R. Phillips:
External beam irradiation of prostate cancer: Experience
in 163 patients.
Cancer 53 (1984), 37-43
24. Leibell, St.A., G.E. Hanks, S. Kramer:
Patterns of care outcome studies: Results of the
national practice in adenocarcinoma of the prostate.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 10 (1984),
401-409
25. Lipsett, J.A., M.D. Cosgrove, N. Green, J.T. Casagrande,
R.W. Melbye, F.W. George:
Factors influencing prognosis in the radiotherapeutic
management of carcinoma of the prostate.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1 (1976),
1049-1058
26. McGowan, D.G.:
The adverse influence of prior transurethral resection
on prognosis in carcinoma of prostate treated by
radiation therapy.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 6 (1980),
1121-1126

27. McGowan, D.G.:
The value of extended field radiation therapy in carcinoma of the prostate.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 7 (1981), 1333-1339
28. Neglia, W.J., D.H. Hussey, D.E. Johnson:
Megavoltage radiation therapy for carcinoma of the prostate.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2 (1977), 873-882
29. Orton, C.G., F. Ellis:
A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy.
Brit. J. Radiol. 46 (1973), 529-537
30. Pasteau, O.:
Traitement du cancer de la prostate par le radium.
Rev. Mal. Nutr. (1911), 363-398
31. Perez, C.A., B.J. Walz, F.R. Zivnuska, M. Pilepich, K. Prasad, W. Bauer:
Irradiation of carcinoma of the prostate localized to the pelvis: Analysis of tumor response and prognosis.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 6 (1980), 555-563
32. Perez, C.A.:
Presidential address of the 24th annual meeting of the American society of therapeutic radiologists: Carcinoma of the prostate, a vexing biological and clinical enigma.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 9 (1983), 1427-1438
33. Pilepich, M.V., C.A. Perez, B.J. Walz, F.R. Zivnuska:
Complications of definitive radiotherapy for carcinoma of the prostate.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 7 (1981), 1341-1348
34. Pino y Torres, J.L., Ding Jen Lee, St.A. Leibel, M.D. Wharam, B.B. Cantrell, D.S. Bross, St.E. Order:
Local control and reduced complications in split course irradiation of prostatic cancer.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 7 (1981), 43-47
35. Ray, G.R., J.R. Cassady, M.A. Bagshaw:
Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate: A report on 15 years of Experience.
Radiology 106 (1973), 407-418

36. Ray, G.R., D.A. Pistenma, R.A. Castellino, R.L. Kempson, E. Meares, M.A. Bagshaw:
Operative staging of apparently localized adenocarcinoma of the prostate: Results in fifty unselected patients - I. Experimental design and preliminary results.
Cancer 38 (1976), 73-83
37. Rosen, E.M., J.R. Cassady, J. Connolly, J.T. Chaffey:
Radiotherapy for localized prostate carcinoma.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 10 (1984), 2201-2210
38. Rosen, E., J.R. Cassady, J. Connolly, J.T. Chaffey:
Radiotherapy for prostate carcinoma: The JCRT experience (1968-1978). II. Factors related to tumor control and complications.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 11 (1985), 725-730
39. Rothauge, C.F., P. Breitwieser, J.-E. Wildberger, H.D. Nöske:
Neue Aspekte der Prostatakarzinomtherapie.
Therapiewoche Heft 37/1972, 3046-3057
40. Sack, H.:
Strahlentherapie bei Früh- und Spätstadien des Prostatakarzinoms - Grundlagen und Indikationen.
Med. Welt 27 (N.F.): (1976) 1056-1059
41. Sell, A., C. Møller-Nielsen:
Carcinoma of the prostate limited to the pelvis: Treatment with curative radiation therapy.
Acta Radiologica Oncology 23 (1984), Fasc.2-3, 205-208
42. Statistisches Landesamt München: Abgekürzte Sterbetafel 1980/82
43. TNM-Klassifikation der malignen Tumoren, deutsche Ausgabe, 3. Aufl., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1979
44. Van der Werf-Messing, B.:
Prostatic cancer treated at the Rotterdam Radiotherapy Institute:
Strahlentherapie 154 (1978), 537-541 (Nr. 8)
45. Van der Werf-Messing, B.H.P., R.S. Menon, W.L.J. van Putten:
Prostatic cancer treated by external irradiation at the Rotterdam Radiotherapy Institute.
Strahlentherapie 160 (1984), 293-300 (Nr. 5)

46. Viamonte, M., A. Rüttimann:
Atlas of Lymphographie. G. Thieme Verlag, Stuttgart-
New York 1980, S. 22
47. Widmann, B.P.:
Cancer of the prostate. The results of radium and
roentgen-ray treatment.
Radiology 22 (1934), 153-159
48. Yam, L.T.:
Clinical significance of the human acid phosphatase;
A review.
Am. J. Med. 56 (1974), 604-616
49. Young, H.H.:
The early diagnosis and radical cure of carcinoma of
the prostate. Being a study of 40 cases and presentation
of a radical operation which was carried out in 4 cases.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 16 (1905), 315-321
50. Young, H.H.:
Use of radium in cancer of the prostate and bladder.
J.A.M.A. 68 (1917), 1174-1177
51. Ziegler, F., H. Metzger, K.-H. Hübener, B. Kurtz:
Nebenwirkungen der kurativen Strahlentherapie des
Prostatakarzinoms.
Strahlentherapie 160 (1984), 416-420 (Nr. 7)

Lebenslauf

Ich wurde am 6.1.1943 in Breslau geboren. Seit 1945 lebe ich in Landshut.

Nach dem Erwerb der mittleren Reife an der Handelsschule Seligenthal arbeitete ich als Verwaltungsangestellte. Seit 1967 bin ich verheiratet.

Von 1973 bis 1976 besuchte ich die Städtische Berufs-
oberschule Landshut und erwarb hier die allgemeine
Hochschulreife. Noch im selben Jahr immatrikulierte
ich mich an der Universität in München für das Studien-
fach Humanmedizin. Am 4.11.1983 legte ich die ärztliche
Prüfung mit Erfolg ab. Die Approbation als Arzt wurde
mir am 1.2.1984 erteilt.

